

531,620

10/531620

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



Rec'd PCT/PTO 13 APR 2005



(43) Date de la publication internationale
29 avril 2004 (29.04.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/035582 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 471/22, 487/14, A61K 31/437, 31/407, A61P
35/00 // (C07D 471/22, 221:00, 209:00, 209:00, 209:00)
(C07D 487/14, 209:00, 209:00, 209:00) (C07D 471/22,
235:00, 221:00, 221:00, 209:00, 209:00)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/003021

(22) Date de dépôt international :

14 octobre 2003 (14.10.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/12846 16 octobre 2002 (16.10.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LES
LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, place de la
Défense, F-92415 Courbevoie (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : PRUD-
HOMME, Michelle [FR/FR]; 1, rue de Billom, F-63000
Clermont-Ferrand (FR). HUGON, Bernadette [FR/FR];
Espace Neyron, 30, rue Villeneuve, F-63000 Cler-
mont-Ferrand (FR). ANIZON, Fabrice [FR/FR]; 2,
chemin des Vignes, F-63729 Ennezat (FR). HICKMAN,
John [GB/FR]; 136, rue de Tocqueville, F-75017 Paris
(FR). PIERRE, Alain [FR/FR]; 9, chemin des Bois
Janeaudes, F-78580 Les Alluets le Roi (FR). GOLD-
STEIN, Roy [CA/FR]; 100, rue de Pontoise, F-78780

Maurecourt (FR). RENARD, Pierre [FR/FR]; 3, avenue
du Parc, F-78150 Le Chesnay (FR). PFEIFFER, Bruno
[FR/FR]; 47, rue Ernest Renan, F-95320 Saint Leu la Forêt
(FR).

(74) Mandataire : LES LABORATOIRES SERVIER; 12,
place de la Défense, F-92415 Courbevoie (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

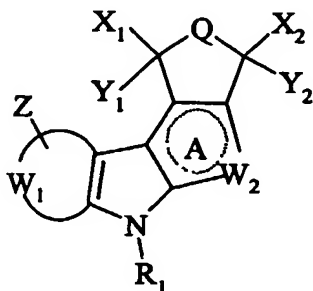
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: PYRROLO (3,4-C) CARBAZOLE AND PYRIDO (2,3-B) PYRROLO (3,4-E) INDOLE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : DERIVES DE PYRROLO (3,4-C) CARBAZOLE ET DE PYRIDO (2,3-B) PYRROLO (3,4-E) INDOLE, LEUR PRO-
CEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(I)

(57) Abstract: The invention concerns compounds of formula (I), wherein: Z represents a group of formula U-V such as defined in the description; W₁ represents, with the carbon atoms to which it is bound, a phenyl group or a pyridinyl group; W₂ is such as defined in the description; X₁, X₂ represent each a hydrogen atom, a hydroxy, alkoxy, mercapto or alkylthio group; Y₁, Y₂ represent each a hydrogen atom, or X₁ and Y₁, X₂ and Y₂ represent each a hydrogen atom, a hydroxy, a linear or branched C₁-C₆ alkoxy, mercapto, and linear or branched C₁-C₆ alkylthio group; R₁ is such as defined in the description; Q represents an oxygen atom or a NR₂ group such as defined in the description.

(57) Abrégé : Composés de formule (I): dans laquelle: Z représente un groupement de formule U-V telle que définie dans la description, W₁ représente, avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle ou un groupement pyridinyle, W₂ est tel

que défini dans la description, X₁, X₂ représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy, alkoxy, mercapto ou alkylthio, Y₁, Y₂ représentent chacun un atome d'hydrogène, ou X₁ et Y₁, X₂ et Y₂ représentent chacun un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, mercapto, et alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, R₁ est tel que défini dans la description, Q représente un atome d'oxygène ou un groupement NR₂ tel que défini dans la description.

WO 2004/035582 A1

DERIVES DE PYRROLO (3,4-C) CARBAZOLE ET DE PYRIDO (2,3-B) PYRROLO (3,4-E) INDOLE, LEUR
PROCÉDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de pyrrolo[3,4-c]carbazole et de pyrido[2,3-b]pyrrolo[3,4-e]indole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les besoins de la thérapeutique anticancéreuse exigent le développement constant de nouveaux agents antiprolifératifs, dans le but d'obtenir à la fois des médicaments plus actifs et mieux tolérés. Les composés de la présente invention présentent notamment des propriétés anti-tumorales, les rendant ainsi utiles dans le traitement des cancers.

Parmi les types de cancers qui peuvent être traités par les composés de la présente invention, on peut citer à titre non limitatif les adénocarcinomes et carcinomes, sarcomes, gliomes et leucémies.

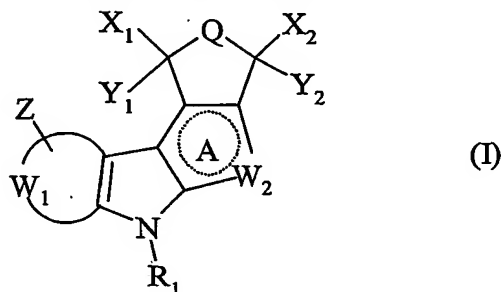
De part leurs propriétés, les composés de l'invention peuvent être associés avantageusement à l'ensemble des traitements cytotoxiques actuellement en usage, mais aussi aux radiothérapies, dont ils n'augmentent pas la toxicité, et aux diverses hormonothérapies à visée anticancéreuse (sein et prostate).

Les demandes de brevets WO 95/07910 et WO 96/04906 décrivent des dérivés d'indole et les revendiquent d'une part pour leur activité antivirale et d'autre part pour le traitement et la prévention de la resténose. Les demandes de brevet WO 00/47583, WO 97/21677 et WO 96/11933 présentent des dérivés de cyclopenta[g]pyrrolo[3,4-e]indole fusionnés par la partie indole et la partie cyclopentène des dérivés, à un système cyclique aromatique ou non aromatique, et comportant éventuellement des hétéroatomes. Ces composé possèdent des activités pharmacologiques les rendant notamment utiles dans le traitement du cancer.

La demande de brevet WO 01/85686 décrit des dérivés de pyrrolo[3,4-c]carbazole utiles dans le traitement des maladies neurodégénératives, des inflammations, de l'ischémie et du

cancer.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- A représente un cycle à 6 sommets saturé, partiellement ou totalement insaturé pouvant éventuellement conférer un caractère aromatique au cycle,
- Z représente un ou plusieurs groupements identiques ou différents de formule U-V dans laquelle :
 - ✓ U représente une liaison simple ou une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène et hydroxy, et/ou contenant éventuellement une ou plusieurs insaturations,
 - ✓ V représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, d'halogène, groupement cyano, nitro, azido, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, formyle, carboxy, aminocarbonyle, NR₃R₄, -C(O)-T₁, -C(O)-NR₃-T₁, -NR₃-C(O)-T₁, -O-C(O)-T₁, -C(O)-O-T₁, -O-T₂-NR₃R₄, -O-T₂-OR₃, -O-T₂-CO₂R₃, -NR₃-T₂-NR₃R₄, -NR₃-T₂-OR₃, -NR₃-T₂-CO₂R₃, ou -S(O)_t-R₃,

dans lesquels :

- ⇒ R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou
- ⇒ R₃+R₄ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les portent, un hétérocycle de 5 à 10 atomes, monocyclique ou bicyclique, saturé, contenant éventuellement au sein

du système cyclique un second hétéroatome choisi parmi oxygène et azote, et étant éventuellement substitué par un groupement choisi parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino, monoalkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

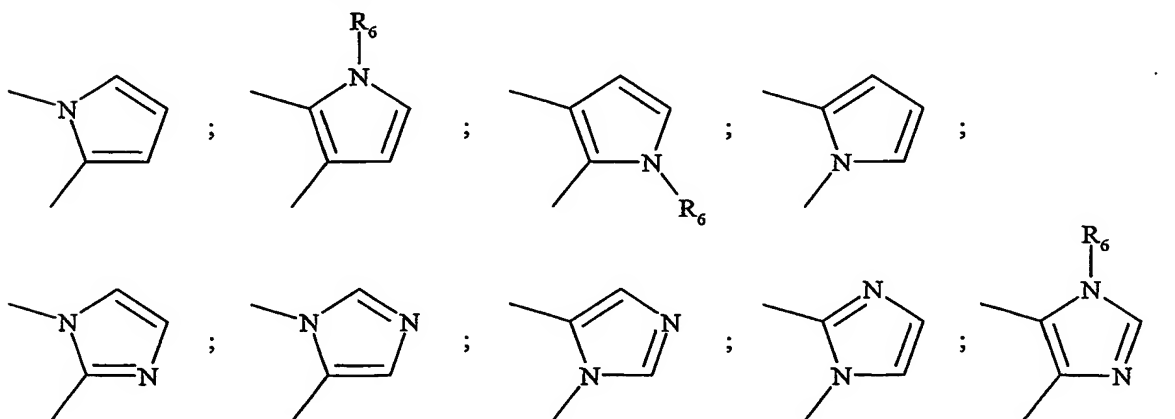
⇒ T_1 représente un groupement choisi parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, éventuellement substituée par un groupement choisi parmi $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-CO_2R_3$, $-C(O)R_3$ et $-C(O)NR_3R_4$ dans lesquels R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou T_1 représente une chaîne alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifiée éventuellement substituée par un groupement choisi parmi $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-CO_2R_3$, $-C(O)R_3$ et $-C(O)NR_3R_4$ dans lesquels R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment

⇒ T_2 représente une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée,

⇒ t représente un entier compris entre 0 et 2 inclus, ou un groupement méthylènedioxy ou éthylènedioxy

• W_1 représente, avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle ou un groupement pyridinyle,

• W_2 représente un groupement choisi parmi :



dans lesquelles R_6 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-O-T_2-NR_3R_4$, $-NR_3-T_2-NR_3R_4$,

hydroxyalkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, -C(O)-R₃, -NH-C(O)-R₃, et une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'halogène, groupements cyano, nitro, -OR₃, -NR₃R₄, -CO₂R₃, -C(O)R₃, hydroxyalkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou -C(O)-NHR₃, les groupements R₃, R₄ et T₂ ayant les mêmes significations que précédemment,

- X₁ représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, mercapto, et alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- Y₁ représente un atome d'hydrogène, ou

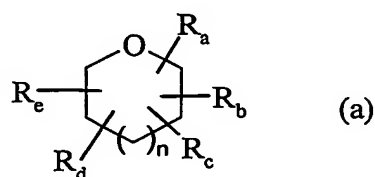
- X₁ et Y₁ forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un groupement carbonyle ou thiocarbonyle,

- X₂ représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, mercapto, et alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- Y₂ représente un atome d'hydrogène, ou

- X₂ et Y₂ forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un groupement carbonyle ou thiocarbonyle,

- R₁ représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxyalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, NR₃R₄, les groupements R₃ et R₄ ayant les mêmes définitions que précédemment, ou R₁ représente un groupement de formule C(O)-O-T₃ dans lequel : T₃ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou un groupement de formule (a) :



dans laquelle :

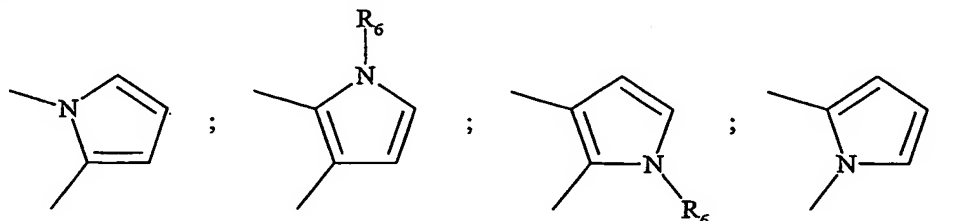
- ✓ R_a , R_b , R_c et R_d identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun une liaison ou un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, atome d'halogène, groupement hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, $-NR_3R_4$ dans lequel R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment, azido, $-N=NR_3$ (dans lequel R_3 est tel que défini précédemment), et $-O-C(O)-R_5$ dans lequel R_5 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, hydroxy, amino, alkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, ou hétérocycloalkyle,
- ✓ R_e représente un groupement méthylène ($H_2C=$) ou un groupement de formule $-U_1-R_a$ dans laquelle U_1 représente une liaison simple ou un groupement méthylène, et R_a est tel que défini précédemment,
- ✓ n prend la valeur 0 ou 1,

étant entendu que le groupement de formule (a) est lié à l'atome d'azote par R_a , R_b , R_c , R_d ou R_e ,

- Q représente un groupement choisi parmi atome d'oxygène ou un groupement NR_2 dans lequel R_2 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-O-T_2-NR_3R_4$, $-NR_3-T_2-NR_3R_4$, hydroxyalkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, $-C(O)-R_3$, $-NH-C(O)-R_3$, et une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'halogène, groupements cyano, nitro, $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-CO_2R_3$, $-C(O)R_3$, hydroxyalkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou $-C(O)-NHR_3$, les groupements R_3 , R_4 et T_2 ayant les mêmes significations que précédemment,

étant entendu que lorsque W_1 représente, avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un

groupement phényle non substitué ou un groupement phényle substitué par un atome de brome, R_1 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène ou un groupement glucopyranosyl ou (2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-glucopyranosyl) et R_2 représente un atome d'hydrogène alors W_2 représente un groupement choisi parmi :

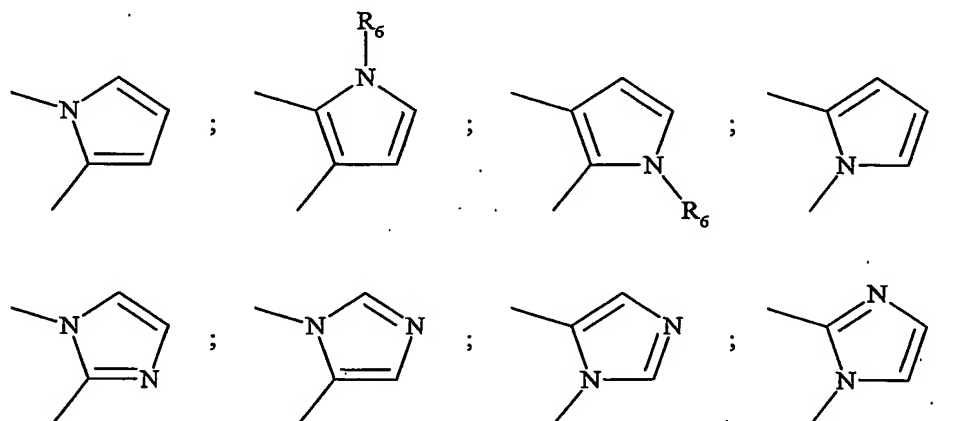


5

dans lesquelles R_6 est tel que défini précédemment,

étant aussi entendu que lorsque W_1 représente avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle non substitué, R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un groupement méthyle alors W_2 représente un groupement choisi parmi :

10



dans lesquelles R_6 est tel que défini précédemment,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

15

étant entendu que par aryle, on comprend un groupement phényle, naphtyle, dihydronaphtyle, tétrahydronaphtyle, indényle ou indanyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, NR_3R_4 , R_3 et R_4 ayant les

20

mêmes significations que précédemment.

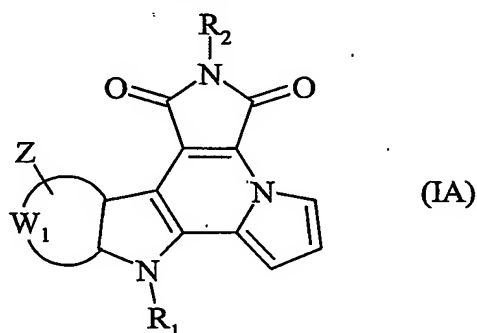
Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

Les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels X_1 et Y_1 forment ensemble, avec l'atome de carbone qui le porte, un groupement carbonyle, et X_2 et Y_2 forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, un groupement carbonyle.

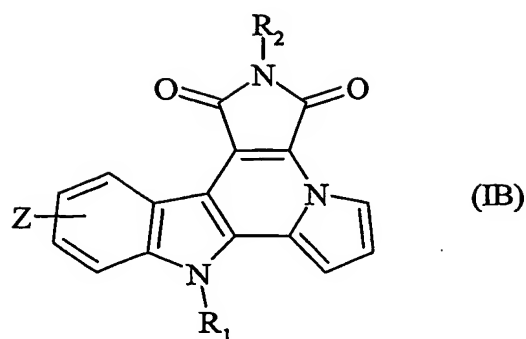
D'une façon intéressante, le groupement Q préféré selon l'invention est le groupement NR_2 , dans lequel R_2 est tel que défini dans la formule (I).

Selon une variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IA) :



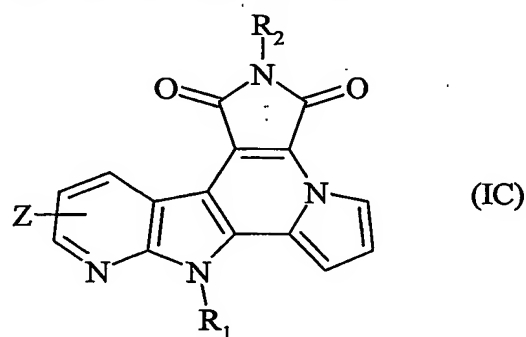
dans laquelle R_1 , R_2 , W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I).

Selon une deuxième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IB) :



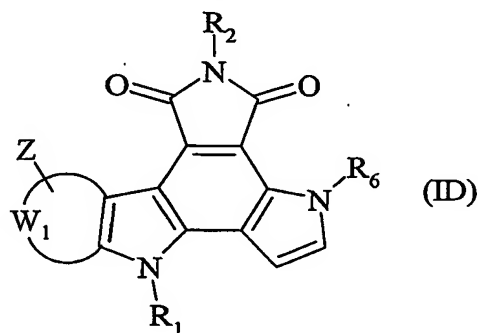
dans laquelle R_1 , R_2 et Z sont tels que définis dans la formule (I).

Selon une troisième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IC) :



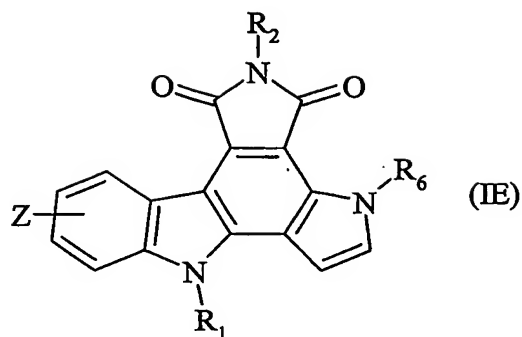
dans laquelle R_1 , R_2 et Z sont tels que définis dans la formule (I).

Selon une quatrième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (ID) :



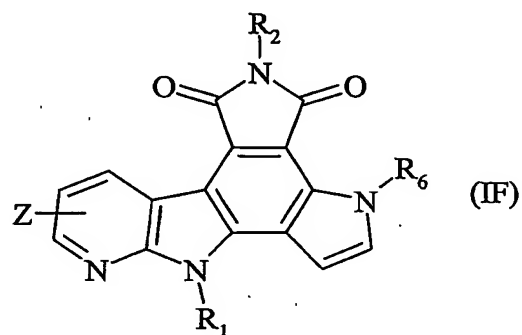
dans laquelle R_1 , R_2 , R_6 , W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I).

Selon une cinquième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IE) :



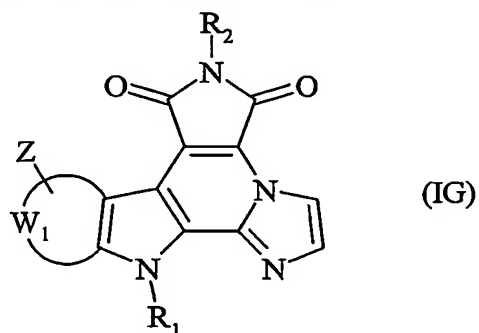
dans laquelle R_1 , R_2 , R_6 et Z sont tels que définis dans la formule (I).

Selon une sixième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IF) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_6 et Z sont tels que définis dans la formule (I).

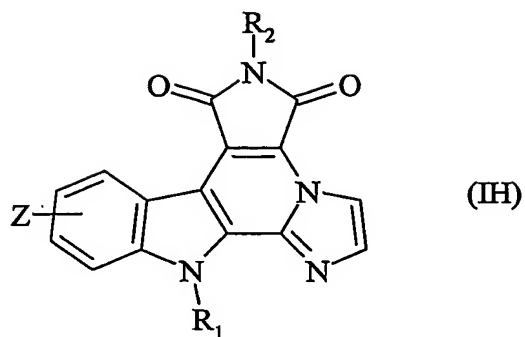
Selon une septième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IG) :



dans laquelle R_1 , R_2 , W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I).

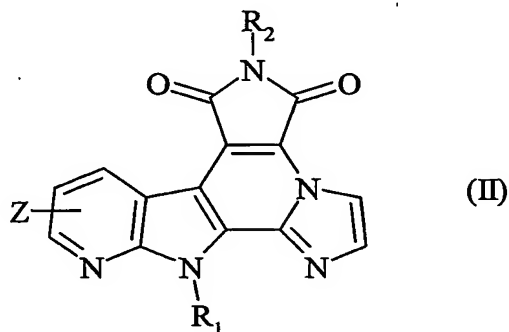
Selon une huitième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IH) :

- 10 -



dans laquelle R_1 , R_2 et Z sont tels que définis dans la formule (I).

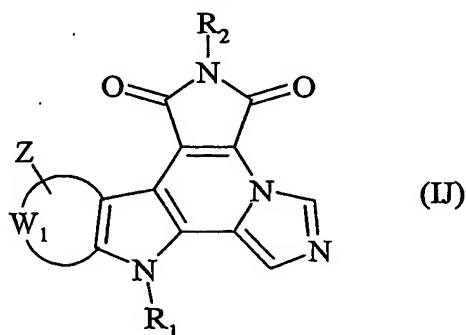
Selon une neuvième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (II) :



5

dans laquelle R_1 , R_2 et Z sont tels que définis dans la formule (I).

Selon une dixième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IJ) :

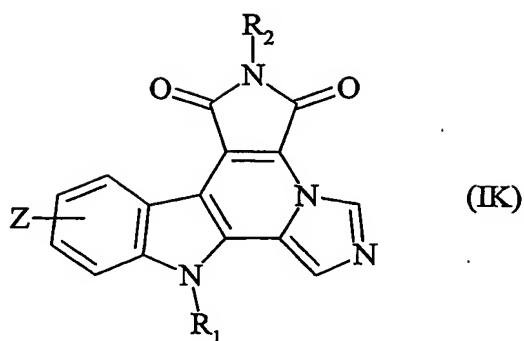


10

dans laquelle R_1 , R_2 , W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I).

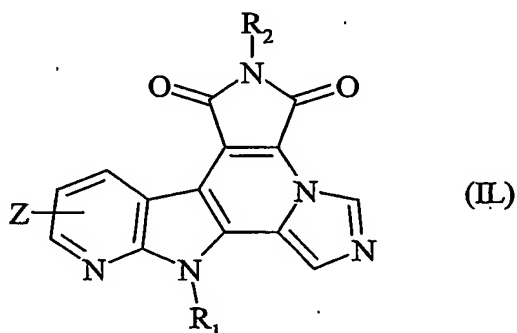
Selon une onzième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IK) :

- 11 -



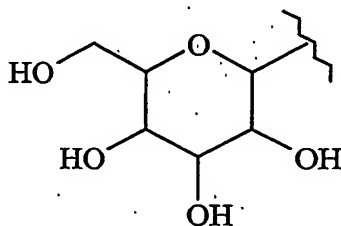
dans laquelle R_1 , R_2 et Z sont tels que définis dans la formule (I).

Selon une douzième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (II) :



dans laquelle R_1 , R_2 et Z sont tels que définis dans la formule (I).

D'une façon avantageuse, le groupement R_1 préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène, le groupement de formule $C(O)-O-T_3$ dans lequel T_3 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié et le groupement glucopyranosyl de



D'une façon intéressante, le groupement R_2 préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène et le groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

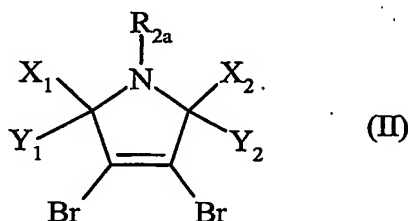
D'une façon avantageuse, le groupement R_6 préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène.

Les composés préférés de l'invention sont le :

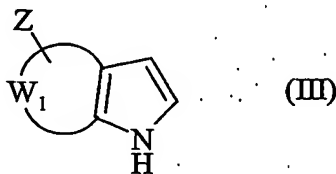
- pyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3[2*H*,8*H*]-dione,
- 11-bromopyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3[2*H*,8*H*]-dione,
- 11-chloropyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3[2*H*,8*H*]-dione,
- imidazo[2',1':6,1]pyrrolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-b]indole-1,3(2*H*,8*H*)-dione.

Les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés font partie intégrante de l'invention.

La présente invention concerne aussi le procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :

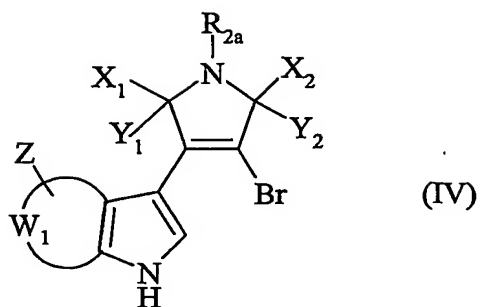


dans laquelle R_{2a} représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle et, X_1 , Y_1 , X_2 et Y_2 sont tels que définis dans la formule (I), composé de formule (II) qui est traité par un halogénure d'alkylmagnésium en présence d'un composé de formule (III) :

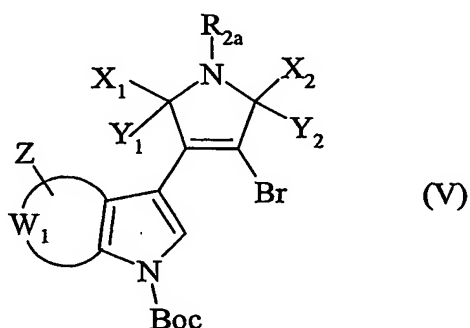


dans laquelle W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (IV) :

- 13 -

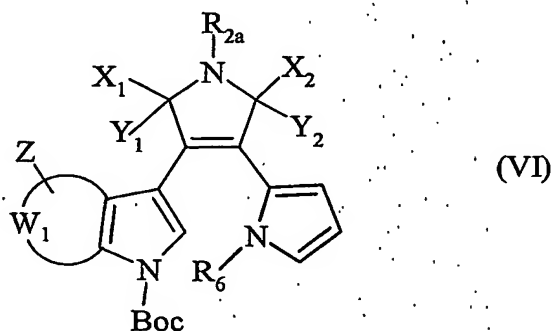


dans laquelle R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,
composé de formule (IV) qui est mis à réagir avec du di-*tert*-butyl-dicarbonat en présence
de 4-diméthylaminopyridine pour conduire au composé de formule (V) :



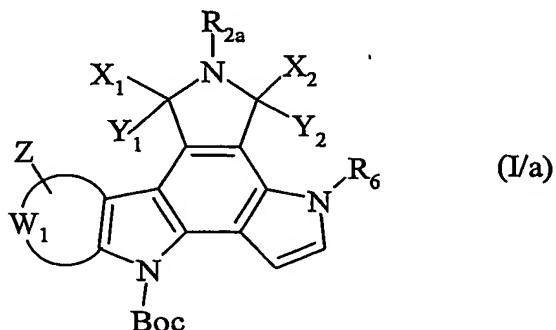
dans laquelle Boc représente un groupement *tert*-butylcarbonyloxy et R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 ,
 W_1 et Z sont tels que définis précédemment,
composé de formule (V) qui est :

• soit traité par un halogénure d'alkylmagnésium en présence d'un dérivé pyrrolylique pour
conduire au composé de formule (VI) :

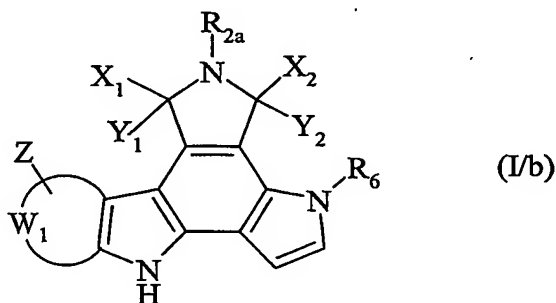


dans laquelle R_6 est tel que défini dans la formule (I) et Boc, R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z
sont tels que définis précédemment,
composé de formule (VI) qui est :

* soit irradié par une lampe halogène pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

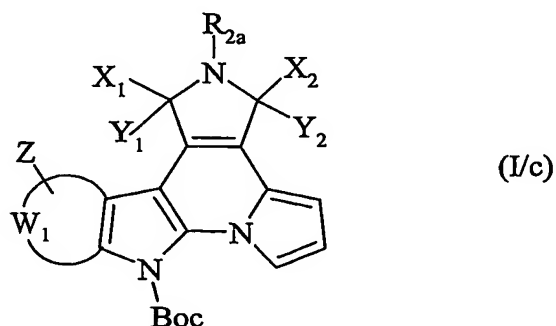


dans laquelle R_6 , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,
composé de formule (I/a) qui est éventuellement traité par de l'acide formique pour
conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



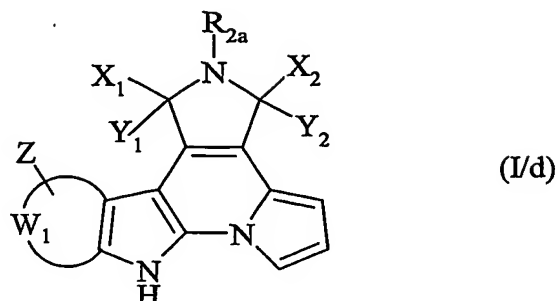
dans laquelle R_6 , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

* soit traité par du palladium black dans le cas particulier où R_6 représente un atome d'hydrogène, pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de
formule (I) :



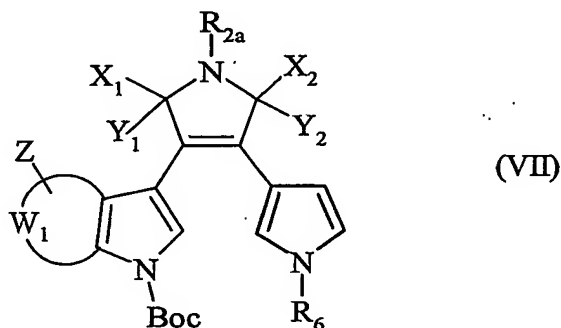
dans laquelle Boc, R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,
composé de formule (I/c) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction
que le composé de formule (I/a), pour conduire au composé de formule (I/d), cas

particulier des composés de formule (I) :

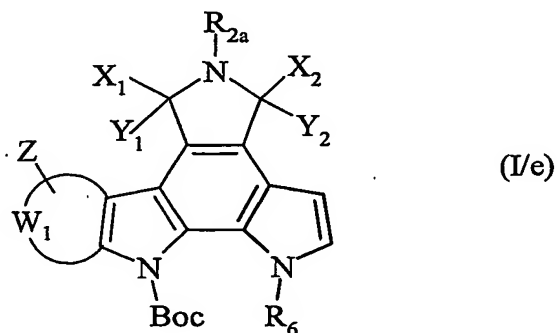


dans laquelle R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

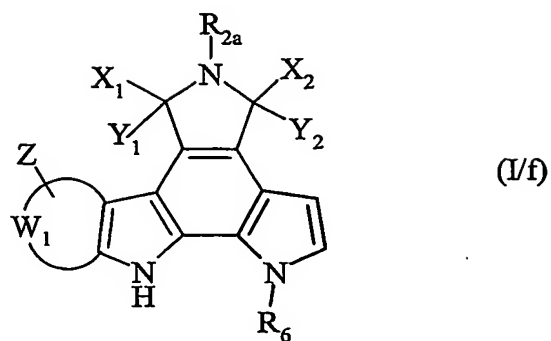
• soit traité par du lithium d'hexaméthylidisilazane en présence d'un dérivé pyrrolylique pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle Boc, R_6 , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (VII) qui est irradiée par une lampe halogène, dans un solvant apolaire et aprotique, pour conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :

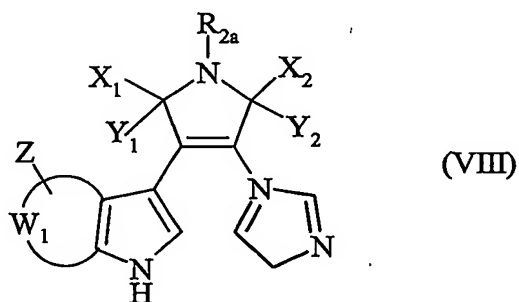


dans laquelle Boc, R_6 , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (I/e) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (I/a), pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_6 , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

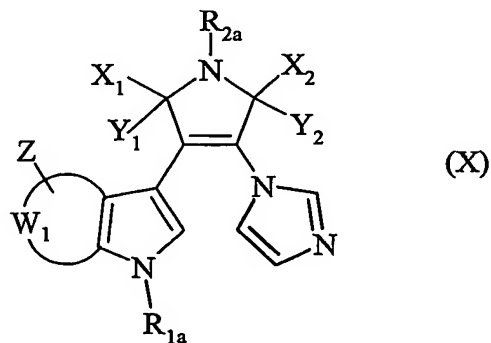
- soit traité par un halogénure d'alkylmagnésium en présence d'imidazole pour conduire au composé de formule (VIII) :



dans laquelle R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,
composé de formule (VIII) qui est traité par un composé de formule (IX) :

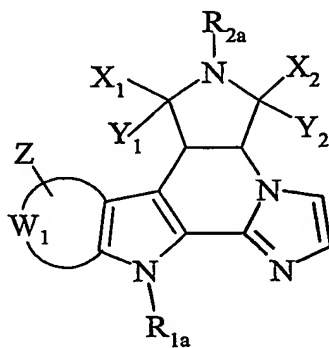
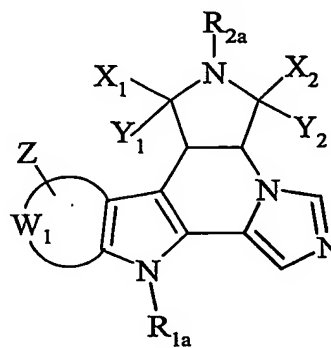


dans laquelle R_{1a} , différent de l'atome d'hydrogène, a la même définition que R_1 dans la
formule (I) et G représente un groupement hydroxy ou un groupement partant,
pour conduire au composé de formule (X) :



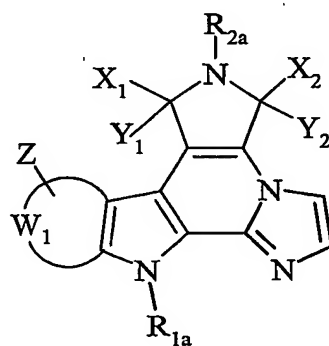
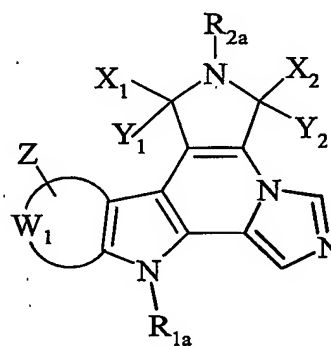
dans laquelle R_{1a} , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,
composés de formule (X) qui sont irradiés par une lampe halogène pour conduire aux

composés de formules (I/g₁) et (I/g₂), cas particulier des composés de formule (I) :

(I/g₁)(I/g₂)

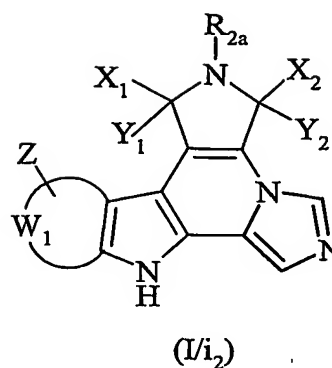
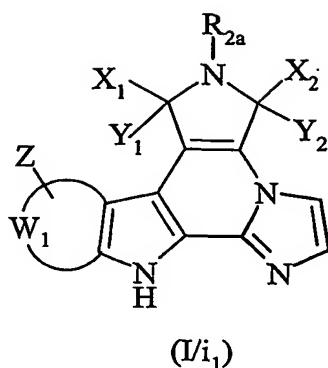
dans lesquelles R_{1a}, R_{2a}, X₁, Y₁, X₂, Y₂, W₁ et Z sont tels que définis précédemment,

composés de formules (I/g₁) et (I/g₂) qui sont éventuellement traités par du dioxyde de manganèse pour conduire aux composés de formules (I/h₁) et (I/h₂), cas particulier de formule (I) :

(I/h₁)(I/h₂)

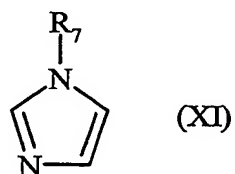
dans lesquelles R_{1a}, R_{2a}, X₁, Y₁, X₂, Y₂, W₁ et Z sont tels que définis précédemment,

composés de formules (I/h₁) et (I/h₂), qui sont éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (I/a), dans le cas particulier où R_{1a} représente un groupement *tert*-butylcarbonyloxy, pour conduire aux composés de formules (I/i₁) et (I/i₂), cas particuliers de composés de formule (I) :

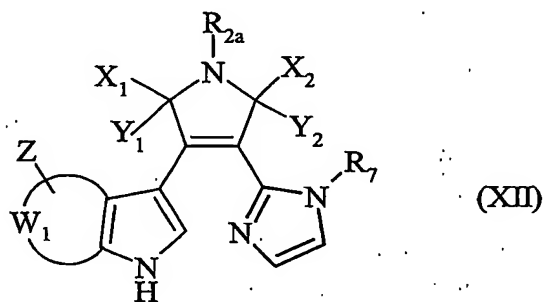


dans lesquelles R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

• soit traité par un halogénure d'alkylmagnésium en présence d'un dérivé imidazolyle (XI) :

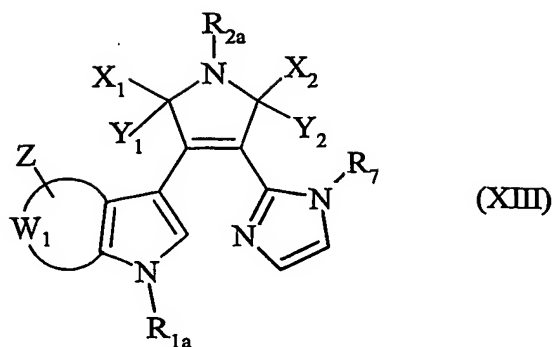


dans lequel R_7 représente un groupement protecteur d'amines secondaires bien connu de l'homme du métier, pour conduire au composé de formule (XII) :



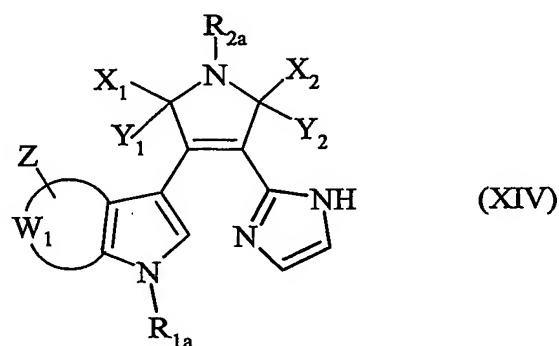
dans laquelle R_{2a} , R_7 , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

10 composé de formule (XII) qui est soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (VIII), pour conduire au composé de formule (XIII) :



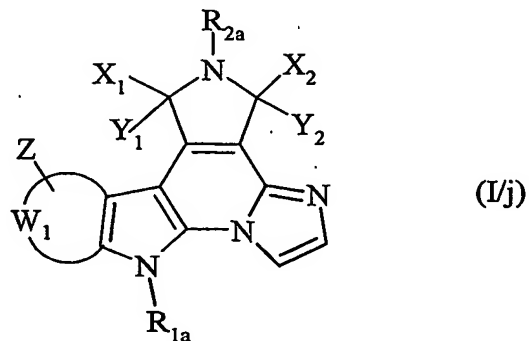
dans laquelle R_{1a} , R_{2a} , R_7 , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XIII) dont le cycle imidazolyle est déprotégée selon des méthodes classiques de la synthèse organique bien connu de l'homme du métier, pour conduire au composé de formule (XIV) :



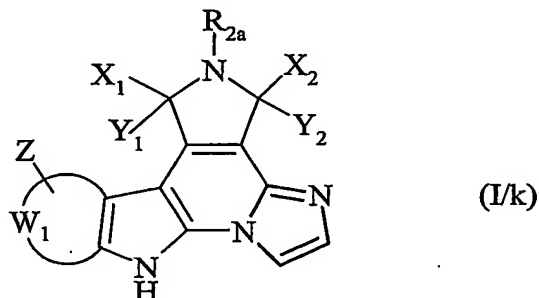
dans laquelle R_{1a} , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XIV) qui est traité par du palladium black pour conduire au composé de formule (Ij), cas particulier des composés de formule (I) :



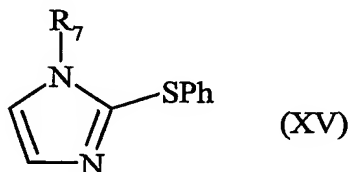
dans laquelle R_{1a} , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/j) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que les composés de formule (I/h), pour conduire au composé de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I) :

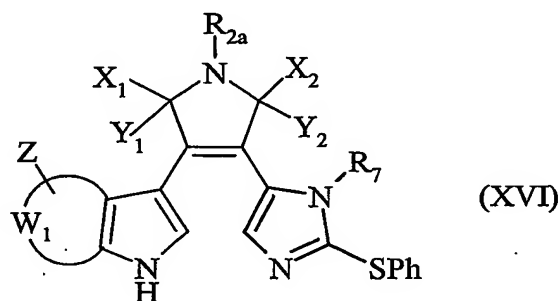


dans laquelle R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

• soit traité par un halogénure d'alkylmagnésium en présence d'un dérivé imidazolyle (XV) :

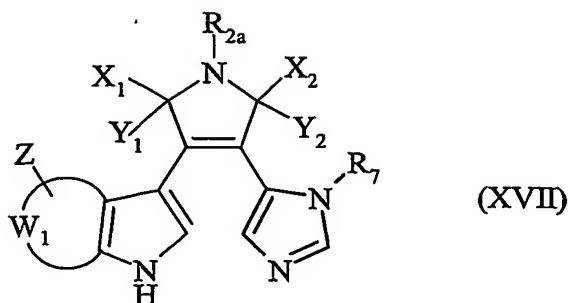


dans laquelle R_7 est tel que défini précédemment pour conduire au composé de formule (XVI) :



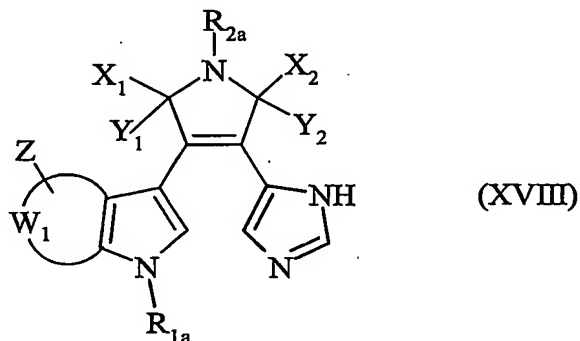
dans laquelle R_{2a} , R_7 , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XVI) qui est traité par du nickel de Raney pour conduire au composé de formule (XVII) :



dans laquelle R_{2a} , R_7 , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

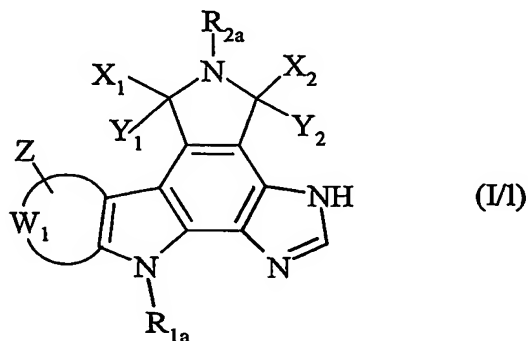
composé de formule (XVII) qui est soumis successivement aux mêmes conditions de réaction que les composés de formules (XII) et (XIII), pour conduire au composé de formule (XVIII) :



dans laquelle R_{1a} , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

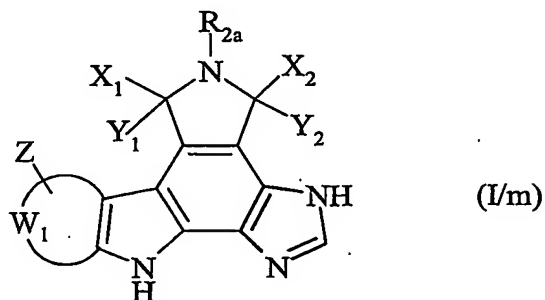
composé de formule (XVIII) qui est :

* soit irradié par une lampe halogène en présence de palladium sur charbon, pour conduire au composé de formule (I/1), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_{1a} , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

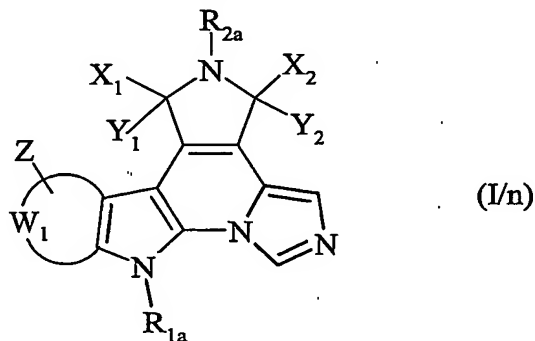
composés de formule (I/l) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que les composés de formule (I/h) pour conduire aux composés de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/m)

5 dans laquelle R_{2a}, X₁, Y₁, X₂, Y₂, W₁ et Z sont tels que définis précédemment,

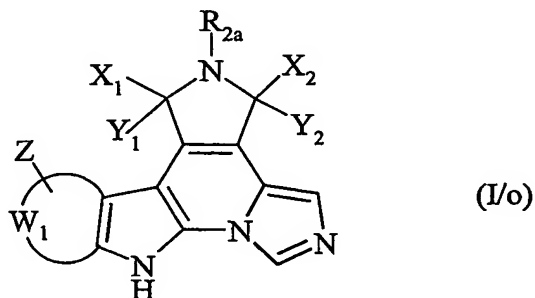
* soit soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (XIV), pour conduire aux composés de formule (I/n), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/n)

dans laquelle R_{1a}, R_{2a}, X₁, Y₁, X₂, Y₂, W₁ et Z sont tels que définis précédemment,

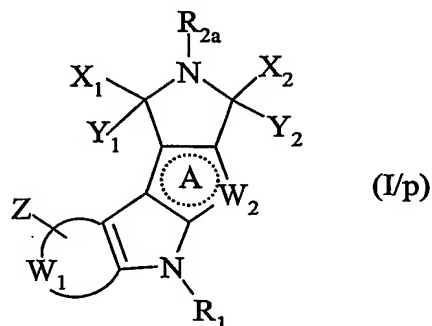
10 composés de formule (I/n) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que les composés de formule (I/l) pour conduire aux composés de formule (I/o), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/o)

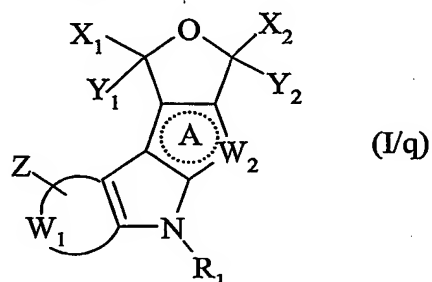
dans laquelle R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

les composés de formules (I/a) à (I/o) formant les composés de formule (I/p) :



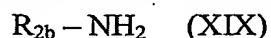
dans laquelle A , R_1 , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

- 5 composé de formule (I/p) qui est éventuellement traité par de la soude aqueuse puis placé en présence d'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (I/q), cas particulier de composés de formule (I) :



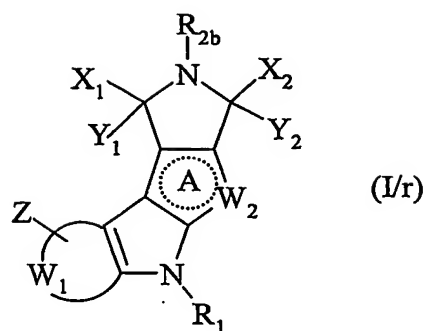
dans laquelle A , R_1 , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 , W_2 et Z sont tels que définis précédemment,

- 10 composés de formule (I/q) qui est éventuellement traité par un composé de formule (XIX) :



dans laquelle R_{2b} , différent de l'atome d'hydrogène et groupement méthyle, a la même définition que R_2 , dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I/r), cas particulier des composés de formule (I) :

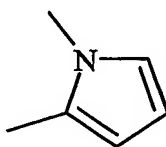
- 24 -



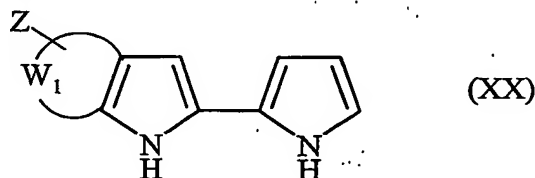
dans laquelle A, R₁, R_{2b}, X₁, Y₁, X₂, Y₂, W₁, W₂ et Z sont tels que définis précédemment,

les composés de formule (I/a) à (I/r) formant l'ensemble des composés de formule (I), que l'on purifie, le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères, selon une technique classique de séparation et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Selon une variante de l'invention, les composés de formule (I), dans le cas où W₂ prend la définition particulière :

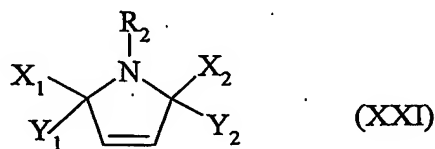


peuvent être préparés à partir d'un composé de formule (XX) :



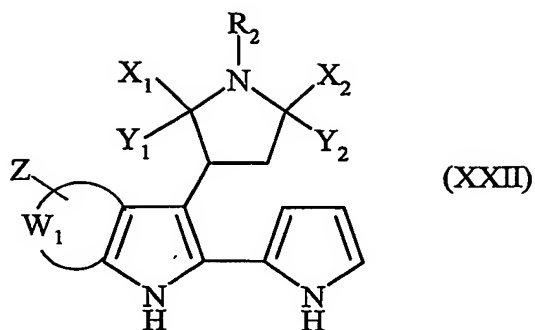
dans laquelle W₁ et Z sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (XX) que l'on fait réagir avec un composé de formule (XXI) :

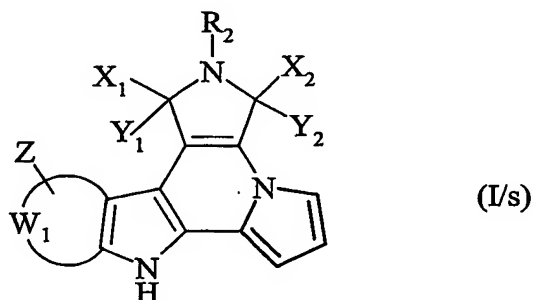


dans laquelle R₂, X₁, Y₁, X₂ et Y₂ sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (XXII) :

- 25 -



dans laquelle R_2 , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (XXII) qui est traité par du palladium sur charbon, pour conduire au composé de formule (I/s), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_2 , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

le composé de formule (I/s), que l'on purifie, le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui peut, si on le désire, être séparé en ses différents isomères, selon une technique classique de séparation et que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (II), (III), (IX), (XI), (XV), (XIX), (XX) et (XXI) sont soit des composés commerciaux, soit obtenus selon des méthodes classiques de la synthèse organique facilement accessibles à l'homme du métier.

Les composés de formule (I) présentent des propriétés anti-tumorales particulièrement intéressantes. Les propriétés caractéristiques de ces composés permettent leur utilisation en thérapeutique en tant qu'agents antitumoraux.

Les composés de l'invention peuvent également être utilisés en association thérapeutique

avec un autre anticancéreux tel que, par exemple, la paclitaxel, la tamoxifène et ses dérivés, le cisplatine et ses analogues, l'irinotécan et ses métabolites, les divers alkylants dont le chef de file est le cyclophosphamide, l'étoposide, les vincaalcaloïdes, la doxorubicine et autres anthracyclines, les nitrosourées.

5 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I), ses isomères optiques, ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

10 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés
15 sublinguaux, les gélules, les capsules, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, etc...

De part les propriétés pharmacologiques caractéristiques des composés de formule (I), les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif lesdits composés de formule (I), sont donc particulièrement utiles pour le traitement des cancers.

20 La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature et la sévérité de l'affection, et la prise de traitements éventuels associés et s'échelonne de 1 mg à 500 mg en une ou plusieurs prises par jour.

Les exemples suivant illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon. Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes
25 opératoires connus.

Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les

techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse, ...).

PREPARATION A : 2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indole

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit par V. Bocchi et coll. (Tetrahedron, 1984, 40, pp. 3251-3256).

PREPARATION B : 5-(benzyloxy)-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indole

Stade A : 5-(benzyloxy)-3-bromo-1H-indole

A une solution de 5-benzyloxyindole (4 mmol) dans 20 ml de diméthylformamide est ajoutée goutte à goutte une solution de brome (4 mmol) dans 20 ml de diméthylformamide.

Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24 heures à l'abri de la lumière. Le brut réactionnel est versé dans 200 ml d'eau glacée contenant 1 ml d'ammoniaque et 0,2 ml de thiosulfate de sodium. Le produit attendu est obtenu par cristallisation, filtration sur fritté puis lavage à l'eau distillée.

Point de fusion : 89-92°C

IR (KBr) : $\nu_{\text{NH}} = 3420 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 301,01 [M⁺]

Stade B : 5-(benzyloxy)-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indole

A une solution du composé obtenu au stade précédent (1,5 mmol) dissous dans 8 ml de dichlorométhane anhydre est additionnée une solution de pyrrole (1,5 mmol) dissous dans 7 ml de dichlorométhane anhydre suivi par de l'acide trifluoroacétique (45 μl). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 4 heures. La solution est rendue basique avec quelques gouttes d'ammoniaque puis évaporée à sec. Après purification par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane : 2/8), le produit attendu est obtenu.

Point de fusion : 178-182°C

IR (KBr) : $\nu_{\text{NH}} = 3380\text{-}3420\text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 289,13 $[\text{M}+\text{H}^+]$

PREPARATION C : 5-bromo-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indole

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation B à partir du 5-bromo-indole.

Point de fusion : 245°C

IR (KBr) : $\nu_{\text{NH}} = 3400, 3410\text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 259,99 $[\text{M}^+]$

10 **PREPARATION D : 5-chloro-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indole**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation B à partir du 5-chloro-indole.

Point de fusion : 223-227°C

IR (KBr) : $\nu_{\text{NH}} = 3400, 3420\text{ cm}^{-1}$

- 15 Spectre de masse (FAB) : 217,05 $[\text{M}+\text{H}^+]$

PREPARATION E : 3-(4-bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 3-bromo-4-(1H-indol-3-yl)-1-méthyl-1H-pyrrole-2,5-dione

- 20 Une solution contenant 1,445 g d'indole dissous dans 29 ml de tétrahydrofurane sec est portée entre -20 et -10°C sous argon, puis 26 ml de LiHMDS (1 M dans l'hexane) sont ajoutés goutte à goutte en 15 minutes. Après 45 minutes à -10°C, la solution est diluée avec 15 ml de tétrahydrofurane supplémentaire et une solution contenant 2 g de N-méthyl-

2,3-dibromomaleimide dissous dans 17 ml de tétrahydrofurane est ajoutée goutte à goutte en 30 minutes. Après 15 minutes à -10°C et 15 minutes à 0°C, la réaction est stoppée par l'ajout à 0°C de 50 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,3 N. Le mélange réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle, les phases organiques lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ puis évaporées sous pression réduite. Le produit souhaité est précipité avec du méthanol.

Point de fusion : 167-168°C

Stade B : 3-(4-bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Une solution, sous atmosphère inerte, contenant 1 g du produit obtenu au stade A, 30 mg de 4-diméthylaminopyridine, 1,58 g de di-tert-butyldicarbonate et 15 ml de tétrahydrofurane sec, est agitée à température ambiante pendant 24 heures. Après élimination des solvants sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle/triéthylamine : 8/2/1%) permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 137-138°C

PREPARATION F : 3-(4-bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 3-bromo-1-méthyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione

Une solution de bromure d'éthylmagnésium est préparée à partir du magnésium (12,7 mmol) en suspension dans le bromoéthane (12,7 mmol) et le tétrahydrofurane sec (5 ml). La solution est agitée 1 heure à température ambiante puis du 7-azaindole (12,7 mmol), dissous dans 40 ml de toluène anhydre, est ajouté goutte à goutte. Après 1 heure 30 d'agitation à température ambiante, une solution du N-méthyl-2,3-dibromomaléimide (3,53 mmol), dans 40 ml de toluène anhydre, est additionnée goutte à

goutte. Après 20 minutes, 60 ml de dichlorométhane sec sont ajoutés, puis le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 75 heures à 40°C puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Le produit organique est extrait avec de l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Après évaporation du solvant, et purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle: 3/2), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 158°C

Stade B : 3-(4-bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de la préparation E à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Point de fusion : 102-103°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1710, 1740, 1770 cm^{-1}

PREPARATION G : 2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

Une solution de butyllithium 2M dans le cyclohexane (25 mmol) est ajoutée à une solution de N,N-diisopropylamine (25 mmol) dans 30 ml de tétrahydrofurane à 0°C. A 16 mmol de cette solution de lithium N,N-diisopropylamine est ajoutée la 3-méthylpyridine (5,35 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 10 minutes à 0°C puis amené à -78°C avant d'ajouter du 2-cyanopyrrole (5,35 mmol). La température est remontée à 0°C pendant 1,5 heures avant de rajouter le reste de la solution de lithium N,N-diisopropylamine (9 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 45°C pendant 5 heures. Après être revenu à température ambiante, de l'eau puis une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium sont ajoutés. Le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée. Après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice (acétate

d'éthyle/cyclohexane : 6/4), le produit attendu est obtenu.

Point de fusion : > 150°C (décomposition)

IR (KBr) : $\nu_{\text{NH}} = 3420 \text{ cm}^{-1}$

EXEMPLE 1 : pyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)dione

5 **Stade A : 3-[2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione**

Un mélange du composé de la préparation A (0,274 mmol) de maléimide (0,548 mmol) et une quantité catalytique de SnCl_2 dans 15 ml de toluène anhydre est porté sous reflux pendant 24 heures. Après évaporation du toluène, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane : 3/7) pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 67-69°C

IR (KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1700, 1780 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{NH}} = 3100, 3500 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 279,10 [M^+]

15 **Stade B : pyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)dione**

Une suspension du composé du stade précédent (0,358 mmol) et de palladium black (0,358 mmol) dans 5 ml de nitrobenzène est chauffée sous reflux pendant 8 heures. Le brut réactionnel est refroidi à température ambiante, dilué avec du cyclohexane (5 ml) et placé sur un fritté contenant un bouchon (5 à 6 cm) de gel de silice. Le nitrobenzène est élué en utilisant du cyclohexane, puis un mélange cyclohexane-dichlorométhane (95/5). Le produit de la réaction est élué avec un mélange dichlorométhane/méthanol/acide trifluoroacétique (10/1/0,05). La solution obtenue est concentrée et le résidu est dissous dans l'acétate d'éthyle. Cette nouvelle solution est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, de l'eau puis une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 218-220°C

IR (KBr) : $\nu_{\text{C=O}}$ = 1710, 1750 cm^{-1} ; ν_{NH} = 2900-3300 cm^{-1}

Spectre de masse (FAB) : 275,07 [M^+]

EXEMPLE 2 : 2-méthylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)dione

5 **Stade A : 1-méthyl-3-[2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 en utilisant du N-méthylmaléimide.

Point de fusion : 142°C

IR (KBr) : $\nu_{\text{C=O}}$ = 1740, 1770 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3200-3400 cm^{-1}

10 Spectre de masse (FAB) : 294,12 [$\text{M}+\text{H}^+$]

Stade B : 2-méthylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Point de fusion : 226-228°C

15 IR (KBr) : $\nu_{\text{C=O}}$ = 1700-1750 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3400 cm^{-1}

Spectre de masse (FAB) : 290,09 [$\text{M}+\text{H}^+$]

EXEMPLE 3 : 11-(benzyloxy)pyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)dione

Stade A : 3-[5-(benzyloxy)-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans la préparation B.

Point de fusion : 103-107°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1690, 1740 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3250-3440 cm^{-1}

Spectre de masse (FAB) : 386,15 $[M+H]^+$

Stade B : 11-(benzyloxy)pyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)dione

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Point de fusion : 275°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1710, 1720 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3100-3500 cm^{-1}

Spectre de masse (FAB) : 382,12 $[M+H]^+$

10 **EXEMPLE 4 : 11-hydroxypyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

Stade A : 3-[5-hydroxy-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione

- 15 Une suspension du composé du stade A de l'exemple 3 (0,259 mmol) et de charbon palladié à 10 % (25 mg) dans un mélange d'acétate d'éthyle (5 ml) et de méthanol (10 ml) est hydrogénée à 1 atmosphère pendant 24 heures. Après filtration du mélange sur célite, le solide est lavé à l'acétate d'éthyle et au méthanol. Le filtrat est concentré permettant d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : 178-180°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1700, 1720 cm^{-1} ; $\nu_{NH, OH}$ = 3000-3500 cm^{-1}

Spectre de masse (FAB) : 295,09 $[M+H]^+$

20 **Stade B : 11-hydroxypyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Point de fusion : $> 275^{\circ}\text{C}$

IR (KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1710, 1740 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{NH, OH}} = 3000-3300 \text{ cm}^{-1}$

EXEMPLE 5 : 11-(benzyloxy)-2-méthylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione

5 **Stade A : 3-[5-(benzyloxy)-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-1-méthyl-2,5-pyrrolidine-dione**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans la préparation B et de N-méthylmaléimide.

Point de fusion : $89-94^{\circ}\text{C}$

10 IR (KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1680-1700 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{NH}} = 3300-3420 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 400,17 $[\text{M}+\text{H}^{+}]$

Stade B : 11-(benzyloxy)-2-méthylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Point de fusion : 120°C

IR (KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1680-1700 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{NH}} = 3200-3600 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 396,13 $[\text{M}+\text{H}^{+}]$

20 **EXEMPLE 6 : 11-hydroxy-2-méthylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

Stade A : 3-[5-hydroxy-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-1-méthyl-2,5-pyrrolidinedione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 4 à partir

du composé décrit dans le stade A de l'exemple 5.

Point de fusion : 148-154°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1680, 1720 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH, OH} = 3300-3400 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 310,12 [M+H⁺]

5 **Stade B** : ***11-hydroxy-2-méthylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H-dione)***

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Point de fusion : 192°C

10 IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1700, 1750 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH, OH} = 3350-3420 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 306,09 [M+H⁺]

EXEMPLE 7 : 11-bromopyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione

Stade A : ***3-[5-bromo-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione***

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans la préparation C.

Point de fusion : 163°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1720, 1780 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3260-3420 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 357,01 [M⁺]

Stade B : ***11-bromopyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione***

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Point de fusion : > 300°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1720 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3200-3440 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 352,98 [M⁺]

EXEMPLE 8 : 11-bromo-2-méthylpyrro[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione

Stade A : 3-[5-bromo-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-1-méthyl-2,5-pyrrolidinedione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans la préparation C et de N-méthylmaléimide.

Point de fusion : 81°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1750-1790 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3340-3400 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 371,03 [M⁺]

Stade B : 11-bromo-2-méthylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Point de fusion : > 300°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1650-1690 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3300-3500 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 366,99 [M⁺]

EXEMPLE 9 : 11-chloropyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione

Stade A : 3-[5-chloro-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans la préparation D.

Point de fusion : 138-144°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1700, 1780 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3100-3500 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 316,06 [M+H⁺]

Stade B : 11-chloropyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Point de fusion : 298-304°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1700, 1710 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3100-3400 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 310,04 [M+H⁺]

10 **EXEMPLE 10 : 11-chloro-2-méthylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

Stade A : 3-[5-chloro-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-1-méthyl-2,5-pyrrolidinedione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans la préparation D et de N-méthylmaléimide.

15 Point de fusion : 92-102°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1690, 1770 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3200-3500 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 327,08 [M⁺]

Stade B : 11-chloro-2-méthylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione

- 20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Point de fusion : 249°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1690, 1710 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3200-3600 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 324,05 [M+H⁺]

EXEMPLE 11 : 2-méthyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydro-7H-dipyrrolo[3,2-a:3,4-c]carbazole-7-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 3-[1-méthyl-2,5-dioxo-4-(2-pyrrolyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

A une solution, maintenue à 0°C, de pyrrole (1,493 mmol) dans 3 ml de tétrahydrofurane anhydre, est ajoutée goutte à goutte du bromure d'éthylmagnésium 2M dans le tétrahydrofurane (1,493 mmol). Après retour à température ambiante, une solution du composé décrit dans la préparation E (0,553 mmol) dans 6 ml de tétrahydrofurane anhydre, est ajoutée goutte à goutte. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, puis extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées. Après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane/triéthylamine : 1/4/1%), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 82-83°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1700-1740 cm⁻¹ ; ν_{NH} = 3400 cm⁻¹

Stade B : 2-méthyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydro-7H-dipyrrolo[3,2-a:3,4-c]carbazole-7-carboxylate de tert-butyle

Une solution du composé décrit dans le stade précédent (0,204 mmol) dans 10 ml d'acétonitrile, maintenue dans un bain d'eau, est irradiée avec une lampe halogène (500 W) pendant 31 heures. Après évaporation du solvant et purification par colonne de chromatographie sur gel de silice neutralisé à la triéthylamine (acétate d'éthyle/cyclohexane/triéthylamine : 3/7/1%), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 172°C (décomposition)

IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1690, 1740, 1760 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3300 cm^{-1}

Spectre de masse (FAB) : 390,14 $[M+H^+]$

EXEMPLE 12 : 2-méthyl-4,7-dihydro-1H-dipyrrolo[3,2-a:3,4-c]carbazole-1,3(2H)-dione

- 5 Le composé décrit dans l'exemple 11 (0,164 mmol) est dissous dans 40 ml d'acide formique. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, la solution est neutralisée en ajoutant goutte à goutte de la triéthylamine puis une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium. Le mélange est extrait plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution aqueuse
- 10 saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées. Après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane : 3/7), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 292°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1660, 1740 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3320, 3380 cm^{-1}

- 15 Spectre de masse (FAB) : 290,09 $[M+H^+]$

EXEMPLE 13 : 6-méthyl-5,7-dioxo-5,6,7,7a-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-12(4aH)-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 3-(1H-imidazol-1-yl)-1-méthyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione

- 20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 11 à partir du composé décrit dans la préparation F et d'imidazole.

Point de fusion : 246-248°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1710 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3320-3500 cm^{-1}

Spectre de masse (FAB) : 296,11 $[M+2H^+]$

Stade B : 3-[4-(1H-imidazol-1-yl)-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de la préparation E à partir du composé décrit dans le stade précédent.

5 **Point de fusion** : 144-145°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1720, 1740, 1780 cm^{-1}

Spectre de masse (FAB) : 394,15 [M+H⁺]

Stade C : 6-méthyl-5,7-dioxo-5,6,7,7a-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-12(4aH)-carboxylate de tert-butyle

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 11 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Point de fusion : 270°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1720, 1750 cm^{-1}

EXEMPLE 14 : 6-méthyl-5,7-dioxo-6,7-dihydroimidazo[1,2-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-12(5H)-carboxylate de tert-butyle

15

A une solution du composé de l'exemple 13 (0,081 mmol) dans 5 ml de dichlorométhane anhydre est ajouté du dioxyde de manganèse (0,478 mmol). Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures puis filtré sur célite[®] avec du dichlorométhane et du méthanol. Le produit attendu est obtenu après évaporation à sec des solvants.

20

EXEMPLE 15 : 6-méthylimidazo[1,2-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-5,7(6H,12H)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 12 à partir du composé

décrit dans l'exemple 14.

Point de fusion : 258°C (décomposition)

IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1710, 1760 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3400-3450 cm^{-1}

Spectre de masse (FAB) : 394,15 $[M+H^+]$

5 **EXEMPLE 16 : 2-méthyl-1,3-dioxo-2,3,3a,12c-tétrahydroimidazo[1,5-a]pyrido[3',2':4,5] pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-8(1H)-carboxylate de tert-butyle**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 11 à partir du composé de la préparation F.

Point de fusion : 152°C

10 IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1720, 1750 cm^{-1}

EXEMPLE 17 : 2-méthyl-1,3-dioxo-2,3-dihydroimidazo[1,5-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-8(1H)-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 14 à partir du composé décrit dans l'exemple 16.

15 **EXEMPLE 18 : 2-méthylimidazo[1,5-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-1,3(2H,8H)-dione**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 12 à partir du composé décrit dans l'exemple 17.

Point de fusion : 304-307°C

20 IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1710, 1760 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3450 cm^{-1}

Spectre de masse (FAB) : 292,08 $[M+H^+]$

EXEMPLE 19 : 6-méthyl-7a,12-dihydroimidazo[1,2-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-5,7(4aH,6H)-dione

Une solution du composé décrit dans le stade B de l'exemple 13 (0,254 mmol) dans 6 ml d'acétonitrile est irradié avec une lampe halogène (500 W) pendant 6,5 heures. Après évaporation du solvant et purification par colonne de chromatographie sur gel de silice neutralisé à la triéthylamine (tétrahydrofurane/toluène/triéthylamine : 3/7/1% à tétrahydrofurane), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 222-224°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1710, 1790 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3480 cm^{-1}

Spectre de masse (FAB) : 294,10 $[M+H]^+$

EXEMPLE 20 : 2-méthyl-8-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-glucopyranosyl)-8,12c-dihydroimidazo[1,5-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-1,3(2H,3aH)-dione

Stade A : 3-(1H-imidazol-1-yl)-1-méthyl-4-[1-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-glucopyranosyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-1H-pyrrole-2,5-dione

A une solution du composé décrit dans le stade A de l'exemple 13 (0,341 mmol) dissous dans 11 ml de tétrahydrofurane sec, sont ajoutés le 2,3,4,6-tétra-O-acétylglucopyranose (0,756 mmol) et la triphénylphosphine (0,756 mmol). Le mélange réactionnel est refroidi à -78°C, puis le DEAD (0,756 mmol) est rajouté goutte à goutte. La température est remontée lentement jusqu'à température ambiante, puis le mélange réactionnel laissé sous agitation encore 15 heures. Après hydrolyse, le produit organique est extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et le solvant évaporé. Après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3 à acétate d'éthyle), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 88-90°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1710, 1750 cm^{-1}

Stade B : 2-méthyl-8-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyl)-8,12c-dihydroimidazo[1,5-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-1,3(2H,3aH)-dione

Une solution du composé obtenu au stade précédé (0,208 mmol) dans 10 ml d'acétonitrile, maintenue dans un bain d'eau, est irradiée avec une lampe halogène (500 W) pendant 6 heures. Après évaporation du solvant et purification par colonne de chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane : 3/7 à acétate d'éthyle), le produit attendu est isolé.

EXEMPLE 21 : 2-méthyl-8-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyl)-imidazo[1,5-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-1,3(2H,8H)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 14 à partir du composé décrit dans l'exemple 20.

Point de fusion : 204°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1710, 1720, 1750, 1760 cm^{-1}

Spectre de masse (FAB) : 622,18 $[M+H^+]$

EXEMPLE 22 : 2-méthyl-8-(β-D-glucopyranosyl)-imidazo[1,5-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-1,3(2H,8H)-dione

À une solution du composé décrit dans l'exemple 21 (0,032 mmol) dans 6 ml de méthanol anhydre est ajoutée goutte à goutte une solution de méthylate de sodium 1N (20 μl). Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est évaporé à sec et le solide est lavé sur fritté avec du méthanol, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : > 300°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1710, 1720 cm^{-1} ; $\nu_{NH, OH}$ = 3240-3600 cm^{-1}

Spectre de masse (FAB) : 454,14 $[M+H^+]$

EXEMPLE 23 : 6-méthyl-12-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucopyranosyl)-7a,12-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-*c*]pyrrolo[3,4-*e*]pyridine-5,7(4a*H*,6*H*)-dione

5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 20.

EXEMPLE 24 : 6-méthyl-12-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucopyranosyl)-imidazo[1,2-*a*]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-*c*]pyrrolo[3,4-*e*]pyridine-5,7(6*H*,12*H*)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 14 à partir du composé décrit dans l'exemple 23.

10 Spectre de masse (FAB) : 622,18 [M+H⁺]

EXEMPLE 25 : 6-méthyl-12-(β -*D*-glucopyranosyl)-imidazo[1,2-*a*]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-*c*]pyrrolo[3,4-*e*]pyridine-5,7(6*H*,12*H*)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 22 à partir du composé décrit dans l'exemple 24.

15 Point de fusion : 298°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1710, 1720 cm⁻¹ ; $\nu_{NH, OH}$ = 3240-3600 cm⁻¹

EXEMPLE 26 : pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[3,2-*g*]pyrrolo[3,4-*e*]indolizine-1,3(2*H*,8*H*)-dione

Stade A : 3-[2-(1*H*-pyrrol-2-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione

20 Un mélange du composé de la préparation G (0,546 mmol) et de maléimide (5,46 mmol) dans une solution eau/méthanol : 2/1 placé sous argon est chauffé à 50°C pendant 48 heures. Le méthanol est alors évaporé et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium est ajoutée au milieu. Le mélange réactionnel est extrait plusieurs fois avec de

l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane : 1/1 à 1,5/1), le produit attendu est obtenu.

Point de fusion : > 200°C (décomposition)

5 IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1700, 1770 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3300-3600 cm^{-1}

Stade B : pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[3,2-g]pyrrolo[3,4-e]indolizine-1,3(2H,8H)-dione

Une suspension du composé du stade précédent (0,295 mmol) et de palladium black (0,295 mmol) dans 5 ml de nitrobenzène est chauffée sous reflux pendant 7 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur gel de silice, élué au dichlorométhane puis au tétrahydrofurane.

10 Après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice (tétrahydrofurane/dichlorométhane : 1/9 puis 2/8), le produit attendu est obtenu.

Point de fusion : > 300°C (décomposition)

IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1720, 1760 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3150-3300 cm^{-1}

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

15 **EXEMPLE 27 : Activité in vitro**

Quatre lignées cellulaires ont été utilisées :

- *Leucémie murine L1210*
- 20 • *Carcinome pulmonaire humain, non à petites cellules A549*
- *Carcinome colique humain HT29*
- *Carcinome de la prostate DU145*

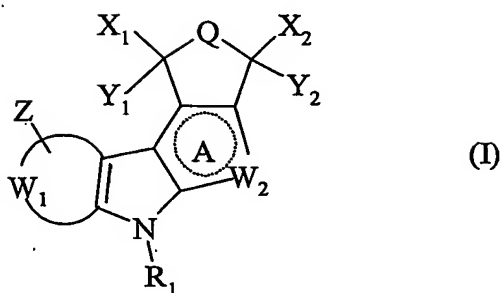
La leucémie murine L1210 a été utilisée in vitro. Les cellules sont cultivées dans du milieu de culture RPMI 1640 complet contenant 10 % de sérum de veau fœtal, 2 mM de glutamine, 50 U/ml de pénicilline, 50 $\mu\text{g/ml}$ de streptomycine et 10 mM d'Hepes, pH : 7,4.

25

Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées aux composés cytotoxiques pendant 4 temps de doublement, soit 48 heures. Le nombre de cellules viables est ensuite quantifié par un essai colorimétrique, le Microculture Tetrazolium Assay (J. Carmichael et al., Cancer Res.; 47, 936-942, (1987)). Les résultats sont exprimés en IC₅₀, concentration en cytotoxique qui inhibe à 50 % la prolifération des cellules traitées. A titre d'exemple, le composé de l'exemple 1 présente des IC₅₀ de 3,1 µM sur L1210, 1,99 µM sur A549, 3,3 µM sur HT29 et 1,4 µM sur DU145.

EXEMPLE 28 : Composition pharmaceutique : soluté injectable

Composé de l'exemple 9 10 mg
Eau distillée pour préparations injectables 25 ml

REVENDICATIONS**1-** Composés de formule (I) :

dans laquelle :

- A représente un cycle à 6 sommets saturé, partiellement ou totalement insaturé pouvant éventuellement conférer un caractère aromatique au cycle,

- Z représente un ou plusieurs groupements identiques ou différents de formule U-V dans laquelle :

✓ U représente une liaison simple ou une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène et hydroxy, et/ou contenant éventuellement une ou plusieurs insaturations,

✓ V représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, d'halogène, groupement cyano, nitro, azido, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, formyle, carboxy, aminocarbonyl, R₃R₄-C(O)-T₁, -C(O)-NR₃-T₁, -NR₃-C(O)-T₁, -O-C(O)-T₁, -C(O)-O-T₁, -O-T₂-NR₃R₄, -O-T₂-OR₃, -O-T₂-CO₂R₃, -NR₃-T₂-NR₃R₄, -NR₃-T₂-OR₃, -NR₃-T₂-CO₂R₃, ou -S(O)_t-R₃,

dans lesquels :

⇒ R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou

⇒ R_3+R_4 forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les portent, un hétérocycle de 5 à 10 atomes, monocyclique ou bicyclique, saturé, contenant éventuellement au sein du système cyclique un second hétéroatome choisi parmi oxygène et azote, et étant éventuellement substitué par un groupement choisi parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino, monoalkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

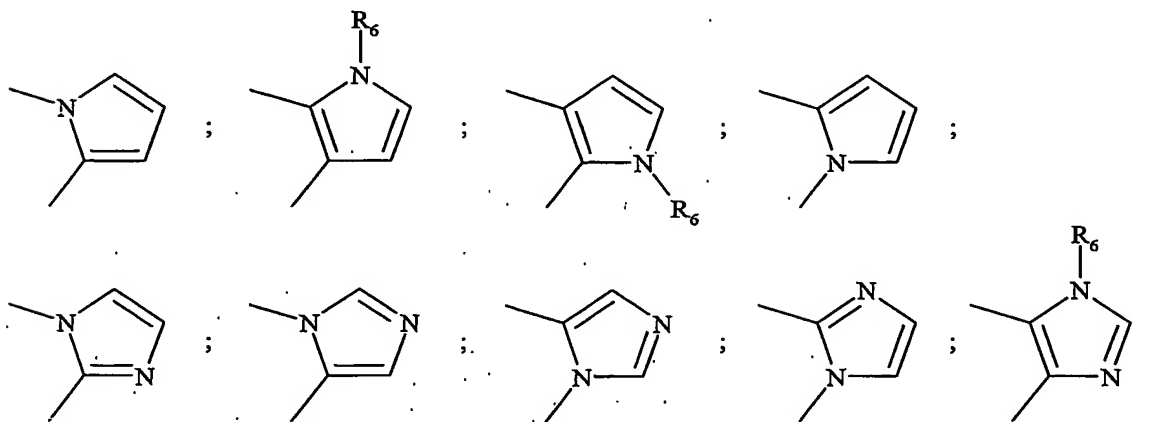
⇒ T_1 représente un groupement choisi parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, éventuellement substituée par un groupement choisi parmi $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-CO_2R_3$, $-C(O)R_3$ et $-C(O)NR_3R_4$ dans lesquels R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou T_1 représente une chaîne alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifiée éventuellement substituée par un groupement choisi parmi $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-CO_2R_3$, $-C(O)R_3$ et $-C(O)NR_3R_4$ dans lesquels R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment

⇒ T_2 représente une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée,

⇒ t représente un entier compris entre 0 et 2 inclus, ou un groupement méthylènedioxy ou éthylènedioxy,

- W_1 représente, avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle ou un groupement pyridinyle,

- W_2 représente un groupement choisi parmi :



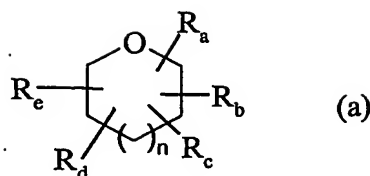
dans lesquelles R_6 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement

alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-O-T_2-NR_3R_4$, $-NR_3-T_2-NR_3R_4$, hydroxyalkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, $-C(O)-R_3$, $-NH-C(O)-R_3$, et une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'halogène, groupements cyano, nitro, $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-CO_2R_3$, $-C(O)R_3$, hydroxyalkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou $-C(O)-NHR_3$, les groupements R_3 , R_4 et T_2 ayant les mêmes significations que précédemment,

• X_1 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, mercapto, et alkylthio (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
• Y_1 représente un atome d'hydrogène, ou
• X_1 et Y_1 forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un groupement carbonyle ou thiocarbonyle,

• X_2 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, mercapto, et alkylthio (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
• Y_2 représente un atome d'hydrogène, ou
• X_2 et Y_2 forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un groupement carbonyle ou thiocarbonyle,

• R_1 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxyalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, NR_3R_4 , les groupements R_3 et R_4 ayant les mêmes définitions que précédemment, ou R_1 représente un groupement de formule $C(O)-O-T_3$ dans lequel : T_3 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou un groupement de formule (a) :



dans laquelle :

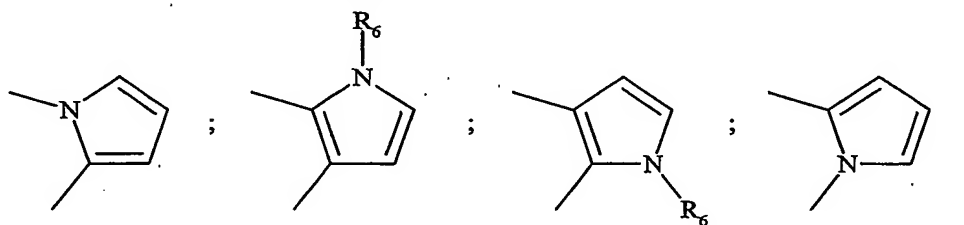
- ✓ R_a , R_b , R_c et R_d identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun une liaison ou un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, atome d'halogène, groupement hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, $-NR_3R_4$ dans lequel R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment, azido, $-N=NR_3$ (dans lequel R_3 est tel que défini précédemment), et $-O-C(O)-R_5$ dans lequel R_5 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, hydroxy, amino, alkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, ou hétérocycloalkyle,
- ✓ R_e représente un groupement méthylène ($H_2C=$) ou un groupement de formule $-U_1-R_a$ dans laquelle U_1 représente une liaison simple ou un groupement méthylène, et R_a est tel que défini précédemment,
- ✓ n prend la valeur 0 ou 1,

étant entendu que le groupement de formule (a) est lié à l'atome d'azote par R_a , R_b , R_c , R_d ou R_e ,

- Q représente un groupement choisi parmi atome d'oxygène ou un groupement NR_2 dans lequel R_2 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-O-T_2-NR_3R_4$, $-NR_3-T_2-NR_3R_4$, hydroxyalkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, $-C(O)-R_3$, $-NH-C(O)-R_3$, et une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée, substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'halogène, groupements cyano, nitro, $-OR_3$, $-NR_3R_4$, $-$

CO_2R_3 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}_3$, hydroxyalkylamino ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, ou $-\text{C}(\text{O})\text{-NHR}_3$, les groupements R_3 , R_4 et T_2 ayant les mêmes significations que précédemment,

- 5 étant entendu que lorsque W_1 représente, avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle non substitué ou un groupement phényle substitué par un atome de brome, R_1 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène ou un groupement glucopyranosyl ou (2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-glucopyranosyl) et R_2 représente un atome d'hydrogène alors W_2 représente un groupement choisi parmi :

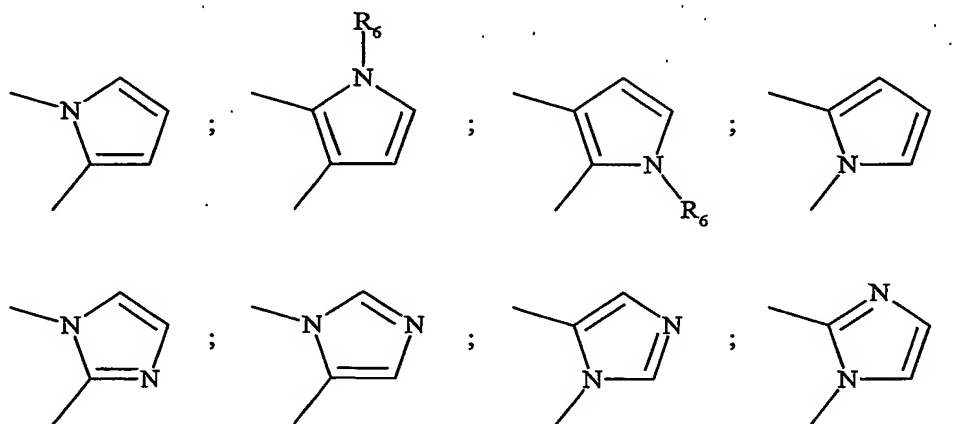


10

dans lesquelles R_6 est tel que défini précédemment,

étant aussi entendu que lorsque W_1 représente avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle non substitué, R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un groupement méthyle alors W_2 représente un groupement choisi parmi :

15



dans lesquelles R_6 est tel que défini précédemment,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

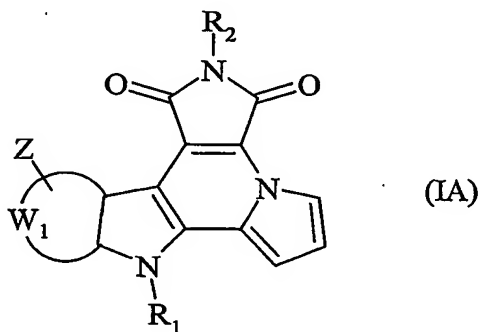
20

étant entendu que par aryle, on comprend un groupement phényle, naphthyle, dihydronaphtyle, tétrahydronaphtyle, indényle ou indanyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, NR_3R_4 , R_3 et R_4 ayant les mêmes significations que précédemment.

2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que X_1 et Y_1 forment ensemble, avec l'atome de carbone qui le porte, un groupement carbonyle, et X_2 et Y_2 forment ensemble avec l'atome de carbone qui le porte, un groupement carbonyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 caractérisés en ce que Q représente un groupement $-NR_2$, dans lequel R_2 est tel que défini dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

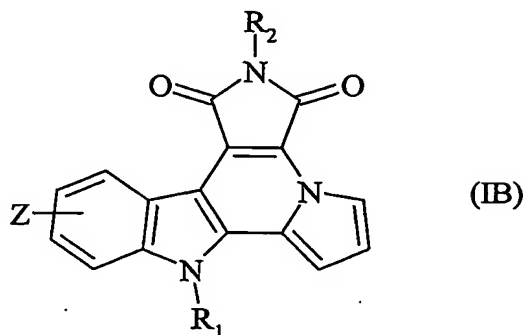
4- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IA) :



dans laquelle R_1 , R_2 , W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

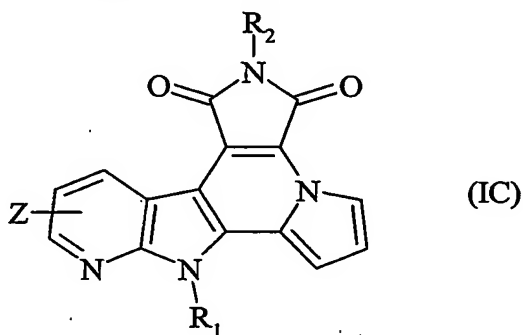
5- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en

ce qu'ils représentent des composés de formule (IB) :



dans laquelle R_1 , R_2 et Z sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

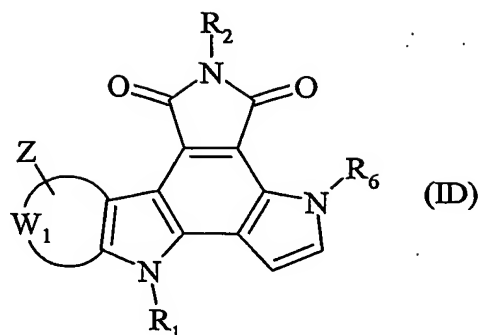
6- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IC) :



dans laquelle R_1 , R_2 et Z sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

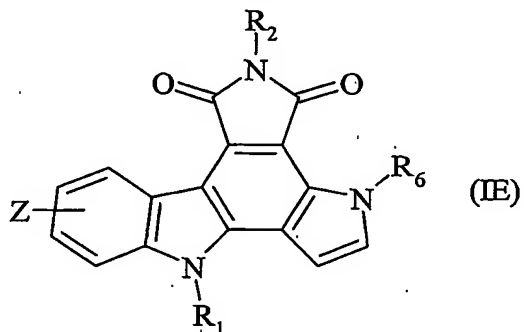
7- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (ID) :

- 54 -



dans laquelle R_1 , R_2 , R_6 , W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

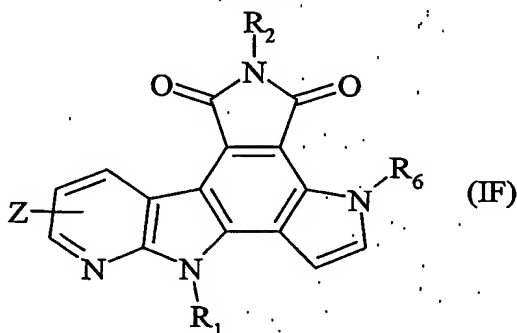
- 5 8- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et 7 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IE) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_6 et Z sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

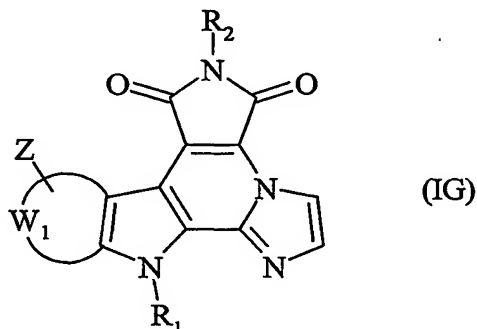
10

- 9- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et 7 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IF) :



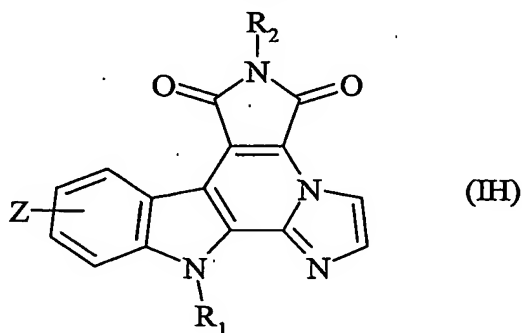
dans laquelle R_1 , R_2 , R_6 et Z sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IG) :



dans laquelle R_1 , R_2 , W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

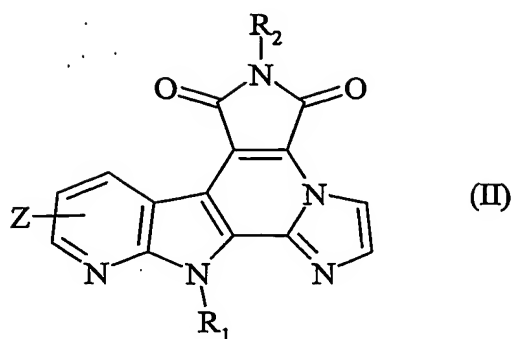
11- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et 10, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IH) :



dans laquelle R_1 , R_2 et Z sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

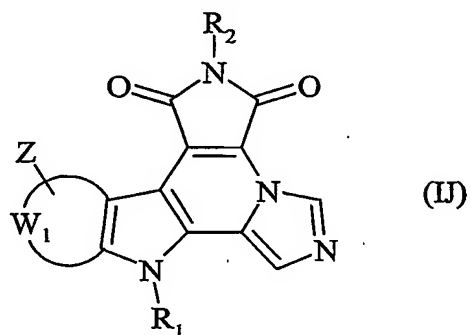
12- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et 10, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (II) :

- 56 -



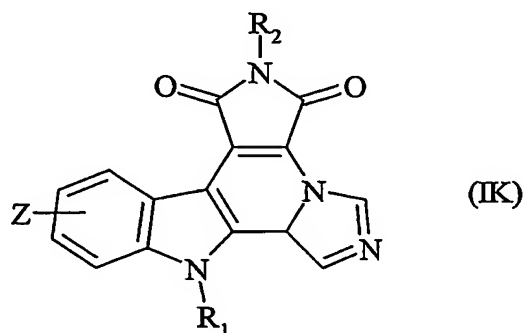
dans laquelle R_1 , R_2 et Z sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 5 **13-** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IJ) :



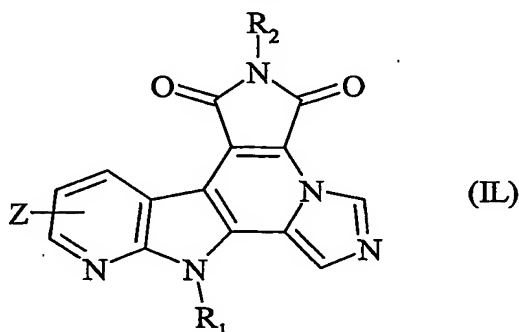
dans laquelle R_1 , R_2 , W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 10 **14-** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et 13, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IK) :



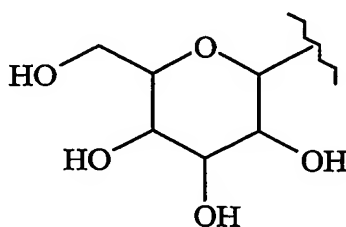
dans laquelle R_1 , R_2 et Z sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et 13, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (II) :



dans laquelle R_1 , R_2 et Z sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

16- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisés en ce que R_1 représente un atome d'hydrogène, le groupement de formule $C(O)-O-T_3$ dans lequel T_3 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou un groupement glucopyranosyl de formule :



leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

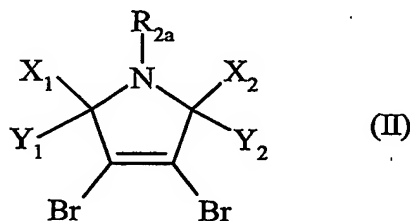
17- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisés en ce que R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

18- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, caractérisés en ce que R_6 représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

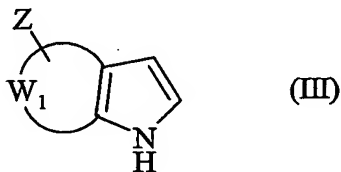
19- Composés de formule (I) qui sont le :

- pyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3[2*H*,8*H*]-dione,
 - 11-bromopyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3[2*H*,8*H*]-dione,
 - 11-chloropyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3[2*H*,8*H*]-dione,
 - imidazo[2',1':6,1]pyrrolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-b]indole-1,3(2*H*,8*H*)-dione,
- leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

20- Procédé de préparation des composés de formule (I), selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :

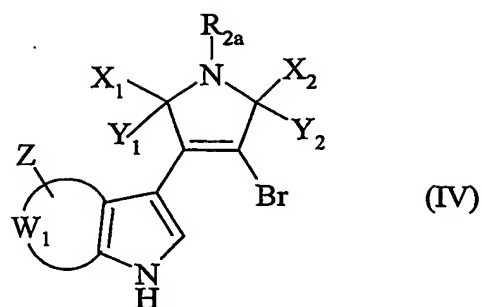


dans laquelle R_{2a} représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle et, X_1 , Y_1 , X_2 et Y_2 sont tels que définis dans la formule (I), composé de formule (II) qui est traité par un halogénure d'alkylmagnésium en présence d'un composé de formule (III) :

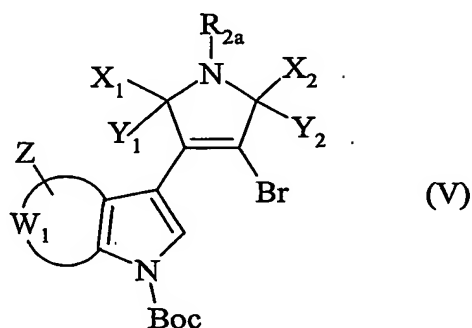


dans laquelle W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (IV) :

- 59 -

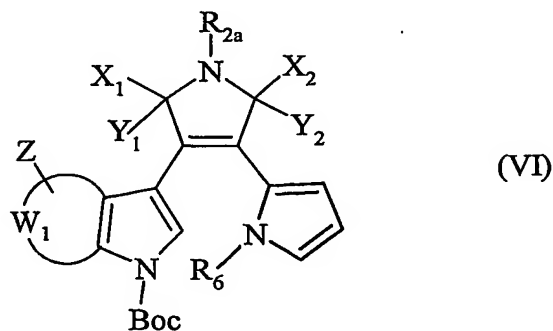


dans laquelle R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,
composé de formule (IV) qui est mis à réagir avec du di-*tert*-butyl-dicarbonate en présence
de 4-diméthylaminopyridine pour conduire au composé de formule (V) :



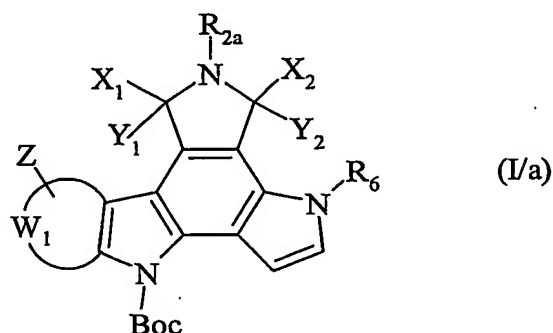
dans laquelle Boc représente un groupement *tert*-butylcarbonyloxy et R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 ,
 W_1 et Z sont tels que définis précédemment,
composé de formule (V) qui est :

• soit traité par un halogénure d'alkylmagnésium en présence d'un dérivé pyrrolylique pour
conduire au composé de formule (VI) :

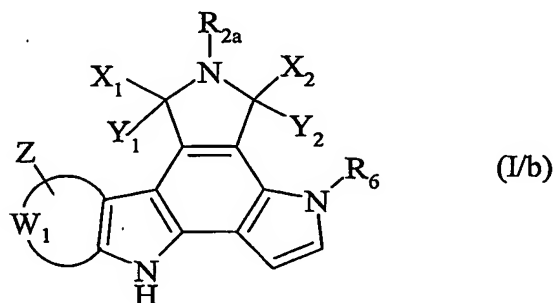


dans laquelle R_6 est tel que défini dans la formule (I) et Boc, R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z
sont tels que définis précédemment,
composé de formule (VI) qui est :

* soit irradié par une lampe halogène pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

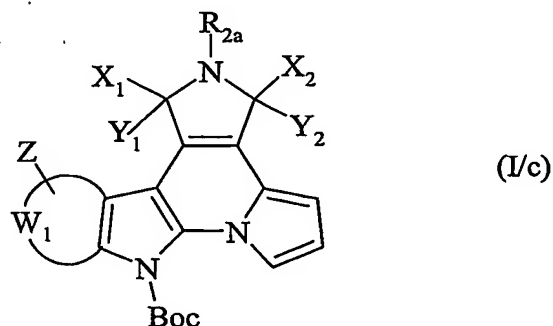


dans laquelle Boc, R_6 , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,
composé de formule (I/a) qui est éventuellement traité par de l'acide formique pour
conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



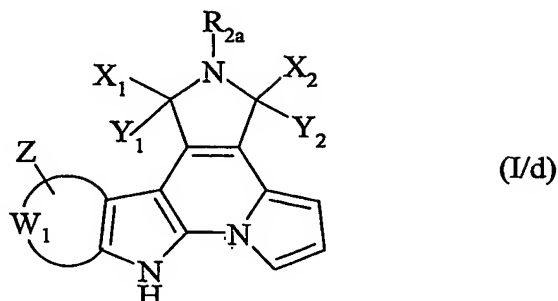
dans laquelle R_6 , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

* soit traité par du palladium black dans le cas particulier où R_6 représente un atome d'hydrogène, pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de
formule (I) :



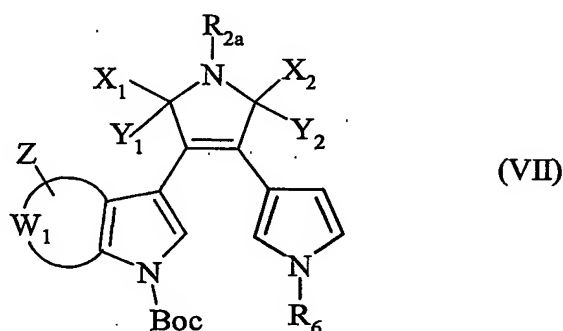
dans laquelle Boc, R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,
composé de formule (I/c) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction
que le composé de formule (I/a), pour conduire au composé de formule (I/d), cas

particulier des composés de formule (I) :

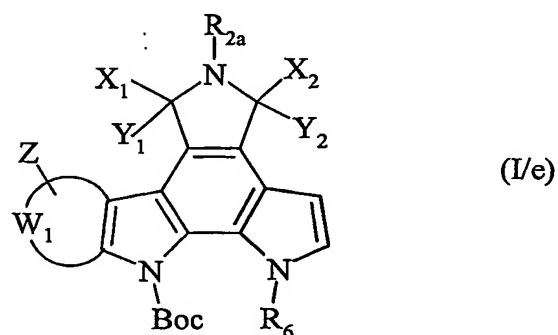


dans laquelle R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

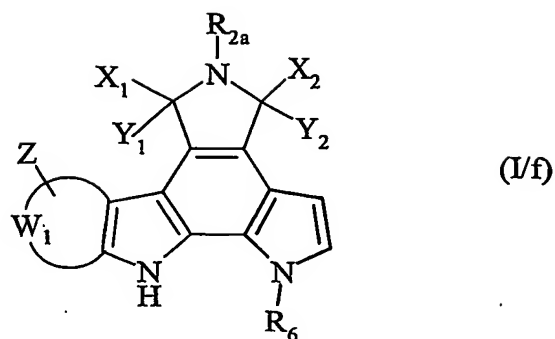
• soit traité par du lithium d'hexaméthylidisilazane en présence d'un dérivé pyrrolylique pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle Boc, R_6 , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (VII) qui est irradiée par une lampe halogène, dans un solvant apolaire et aprotique, pour conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :

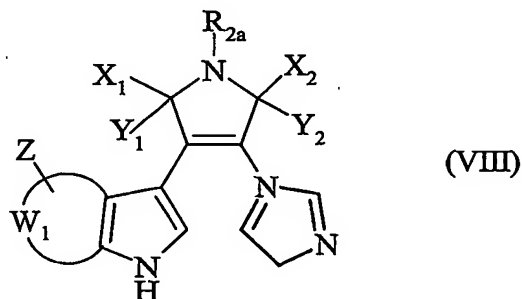


dans laquelle Boc, R_6 , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (I/e) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (I/a), pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_6 , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

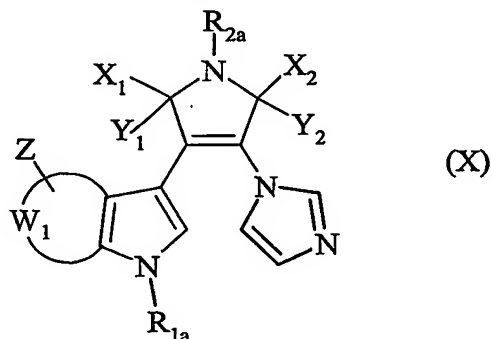
- soit traité par un halogénure d'alkylmagnésium en présence d'imidazole pour conduire au composé de formule (VIII) :



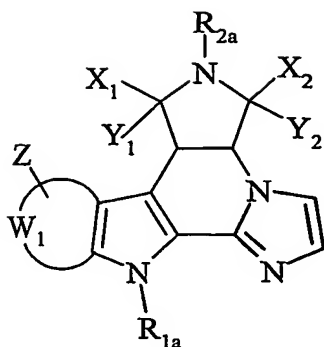
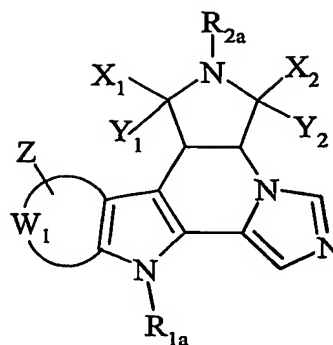
dans laquelle R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,
composé de formule (VIII) qui est traité par un composé de formule (IX) :



dans laquelle R_{1a} , différent de l'atome d'hydrogène, a la même définition que R_1 dans la
formule (I) et G représente un groupement hydroxy ou un groupement partant,
pour conduire au composé de formule (X) :

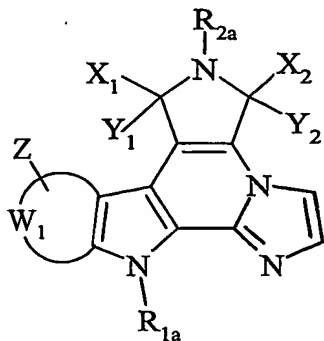
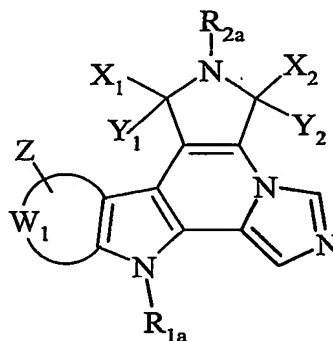


dans laquelle R_{1a} , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,
composés de formule (X) qui sont irradiés par une lampe halogène pour conduire aux
composés de formules (I/g₁) et (I/g₂), cas particulier des composés de formule (I) :

(I/g₁)(I/g₂)

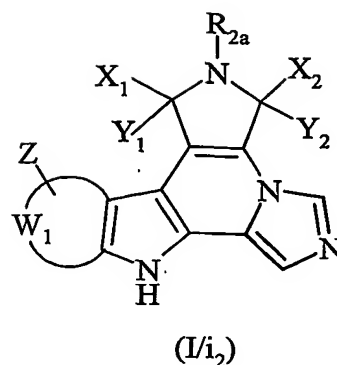
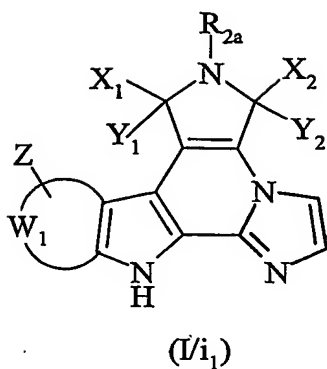
dans lesquelles R_{1a}, R_{2a}, X₁, Y₁, X₂, Y₂, W₁ et Z sont tels que définis précédemment,

composés de formules (I/g₁) et (I/g₂) qui sont éventuellement traités par du dioxyde de manganèse pour conduire aux composés de formules (I/h₁) et (I/h₂), cas particulier de formule (I) :

(I/h₁)(I/h₂)

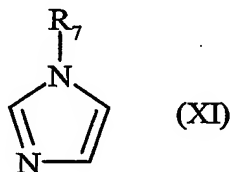
dans lesquelles R_{1a}, R_{2a}, X₁, Y₁, X₂, Y₂, W₁ et Z sont tels que définis précédemment,

composés de formules (I/h₁) et (I/h₂), qui sont éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (I/a), dans le cas particulier où R_{1a} représente un groupement *tert*-butylcarbonyloxy, pour conduire aux composés de formules (I/i₁) et (I/i₂), cas particuliers de composés de formule (I) :

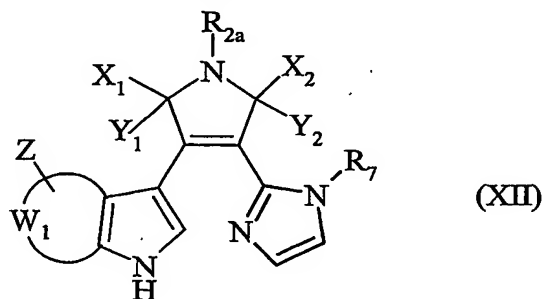


dans lesquelles R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

• soit traité par un halogénure d'alkylmagnésium en présence d'un dérivé imidazolyle (XI) :

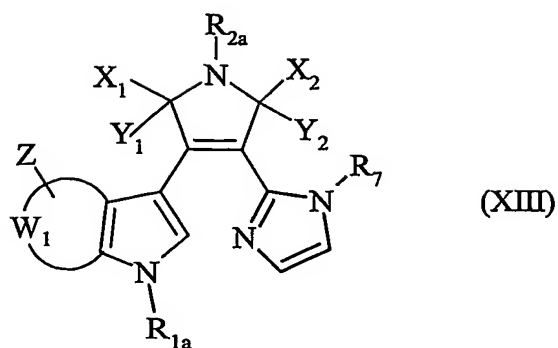


dans lequel R_7 représente un groupement protecteur d'amines secondaires bien connu de l'homme du métier, pour conduire au composé de formule (XII) :



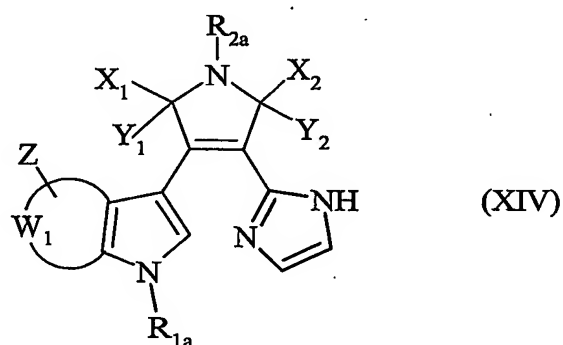
dans laquelle R_{2a} , R_7 , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XII) qui est soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (VIII), pour conduire au composé de formule (XIII) :



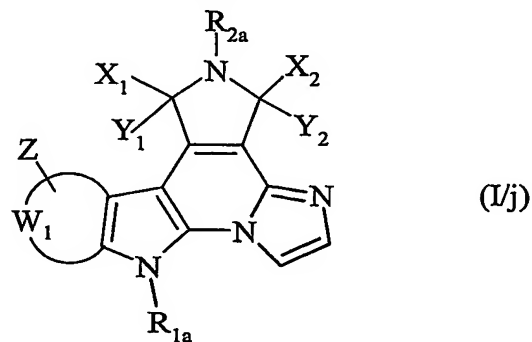
dans laquelle R_{1a} , R_{2a} , R_7 , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XIII) dont le cycle imidazolyle est déprotégée selon des méthodes classiques de la synthèse organique bien connu de l'homme du métier, pour conduire au composé de formule (XIV) :



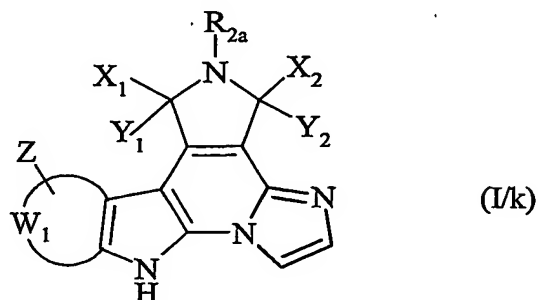
dans laquelle R_{1a} , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XIV) qui est traité par du palladium black pour conduire au composé de formule (Ij), cas particulier des composés de formule (I) :



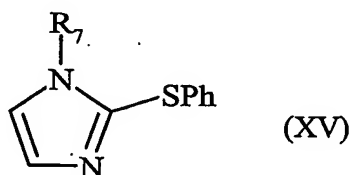
dans laquelle R_{1a} , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/j) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que les composés de formule (I/h), pour conduire au composé de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I) :

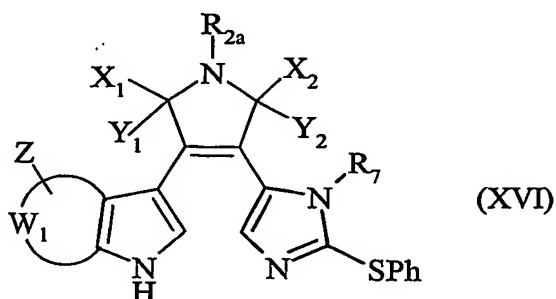


5 dans laquelle R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

• soit traité par un halogénure d'alkylmagnésium en présence d'un dérivé imidazolyle (XV) :

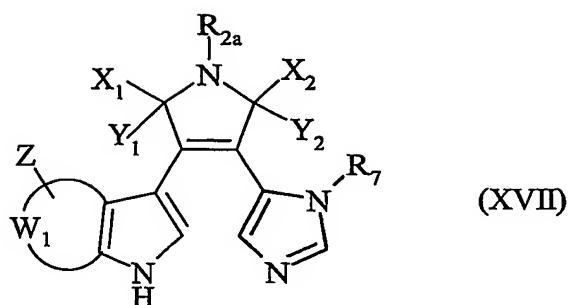


10 dans laquelle R_7 est tel que défini précédemment pour conduire au composé de formule (XVI) :



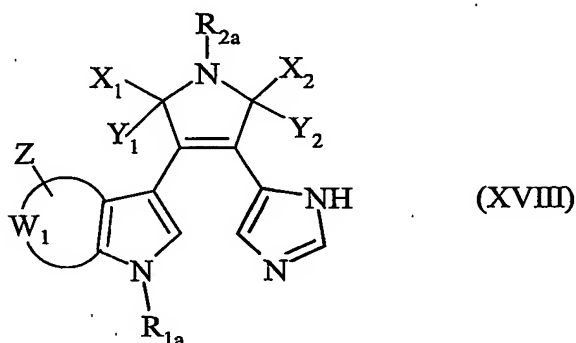
dans laquelle R_{2a} , R_7 , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XVI) qui est traité par du nickel de Raney pour conduire au composé de formule (XVII) :



dans laquelle R_{2a} , R_7 , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

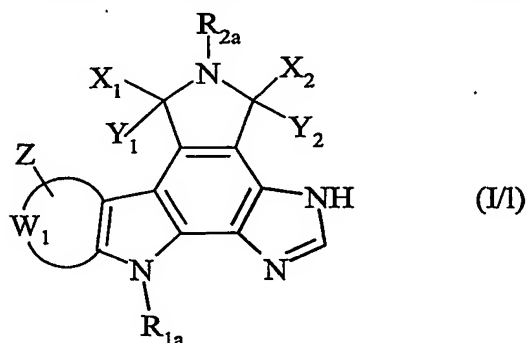
composé de formule (XVII) qui est soumis successivement aux mêmes conditions de réaction que les composés de formules (XII) et (XIII), pour conduire au composé de formule (XVIII) :



dans laquelle R_{1a} , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

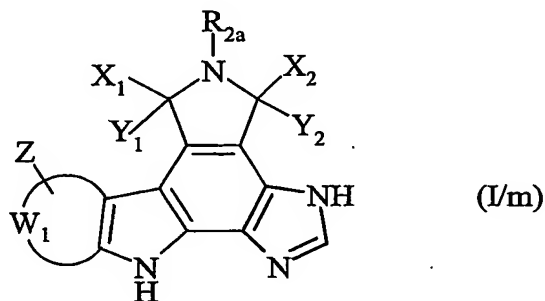
composé de formule (XVIII) qui est :

* soit irradié par une lampe halogène en présence de palladium sur charbon, pour conduire au composé de formule (I/I), cas particulier des composés de formule (I) :



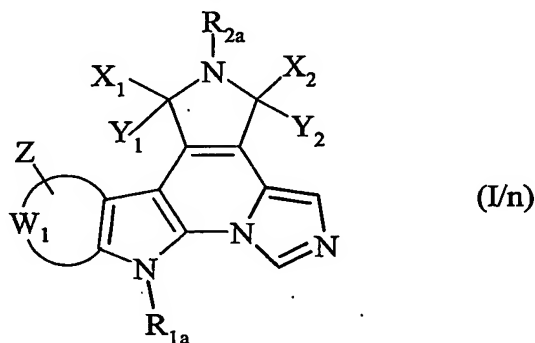
dans laquelle R_{1a} , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/l) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que les composés de formule (I/h) pour conduire aux composés de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I) :



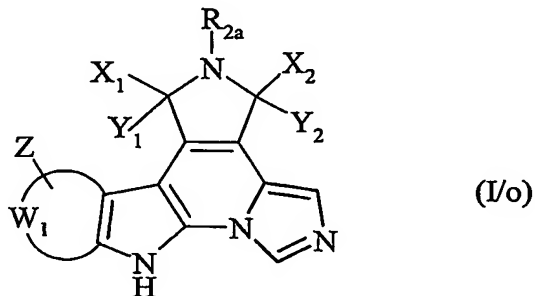
5 dans laquelle R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

* soit soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (XIV), pour conduire aux composés de formule (I/n), cas particulier des composés de formule (I) :



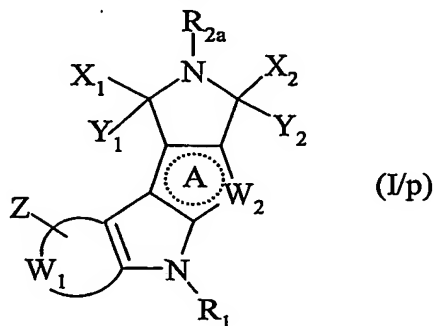
dans laquelle R_{1a} , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

10 composés de formule (I/n) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que les composés de formule (I/l) pour conduire aux composés de formule (I/o), cas particulier des composés de formule (I) :



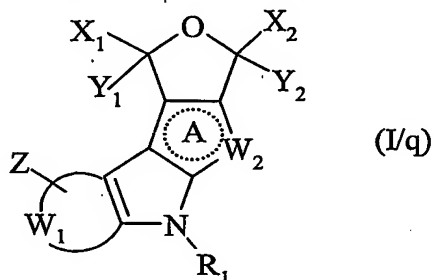
dans laquelle R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

les composés de formules (I/a) à (I/o) formant les composés de formule (I/p) :



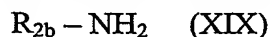
dans laquelle A , R_1 , R_{2a} , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

- 5 composé de formule (I/p) qui est éventuellement traité par de la soude aqueuse puis placé en présence d'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (I/q), cas particulier de composés de formule (I) :

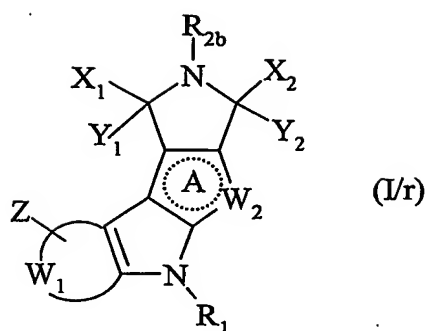


dans laquelle A , R_1 , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 , W_2 et Z sont tels que définis précédemment,

- 10 composés de formule (I/q) qui est éventuellement traité par un composé de formule (XIX) :



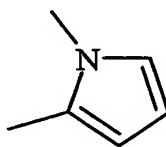
dans laquelle R_{2b} , différent de l'atome d'hydrogène et groupement méthyle, a la même définition que R_2 , dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I/r), cas particulier des composés de formule (I) :



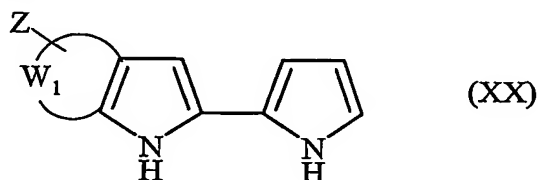
dans laquelle A, R₁, R_{2b}, X₁, Y₁, X₂, Y₂, W₁, W₂ et Z sont tels que définis précédemment,

les composés de formule (I/a) à (I/r) formant l'ensemble des composés de formule (I), que l'on purifie, le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères, selon une technique classique de séparation et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

21- Procédé de préparation des composés de formule (I), selon la revendication 1, dans le cas où W₂ prend la définition particulière :

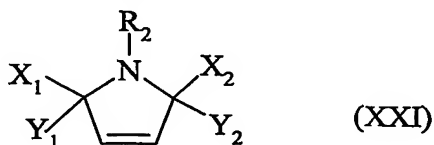


peuvent être préparés à partir d'un composé de formule (XX) :



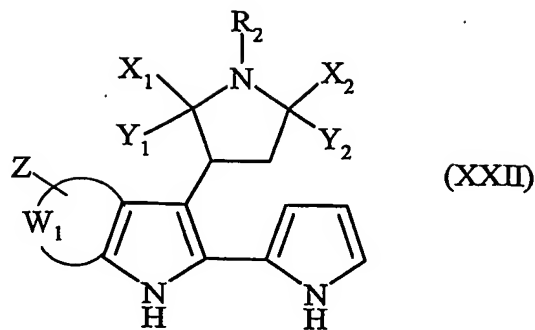
dans laquelle W₁ et Z sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (XX) que l'on fait réagir avec un composé de formule (XXI) :

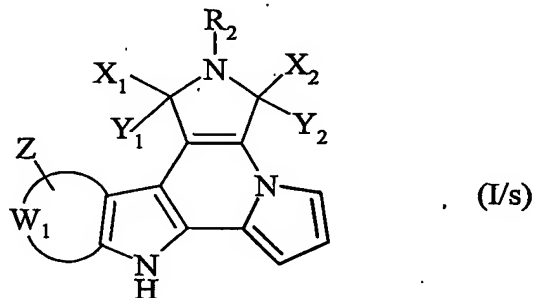


dans laquelle R₂, X₁, Y₁, X₂ et Y₂ sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (XXII) :

- 71 -



dans laquelle R_2 , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (XXII) qui est traité par palladium sur charbon, pour conduire au composé de formule (I/s), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_2 , X_1 , Y_1 , X_2 , Y_2 , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

le composé de formule (I/s), que l'on purifie, le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui peut, si on le désire, être séparé en ses différents isomères, selon une technique classique de séparation et que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

22- Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

23- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 22, utiles en tant que médicament, dans le traitement des cancers.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/22 C07D487/14 A61K31/437 A61K31/407 A61P35/00
 //(C07D471/22, 221:00, 209:00, 209:00, 209:00), (C07D487/14, 209:00,
 209:00, 209:00), (C07D471/22, 235:00, 221:00, 221:00, 209:00, 209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07H A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | YOSHIDA, TAKUJI ET AL: "New synthetic route to granulatimide and its structural analogues" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN (2002), 50(6), 872-876, XP002245593 composés 22, 23, 31; page 872, colonne 1, alinéa 3 | 1, 23 |
| A | WO 99 47522 A (UNIV BRITISH COLUMBIA) 23 September 1999 (1999-09-23) claims 1, 10, 15 | 1, 23 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 February 2004

Date of mailing of the international search report

03/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9947522 | A | 23-09-1999 | CA 2232074 A1 | 13-09-1999 |
| | | | CA 2245029 A1 | 13-09-1999 |
| | | | AT 251624 T | 15-10-2003 |
| | | | AU 758241 B2 | 20-03-2003 |
| | | | AU 2821999 A | 11-10-1999 |
| | | | CA 2322790 A1 | 23-09-1999 |
| | | | WO 9947522 A1 | 23-09-1999 |
| | | | DE 69911935 D1 | 13-11-2003 |
| | | | EP 1070068 A1 | 24-01-2001 |
| | | | JP 2002506868 T | 05-03-2002 |
| | | | US 6291447 B1 | 18-09-2001 |

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D471/22 C07D487/14 A61K31/437 A61K31/407 A61P35/00
 //(C07D471/22, 221:00, 209:00, 209:00, 209:00), (C07D487/14, 209:00,
 209:00, 209:00), (C07D471/22, 235:00, 221:00, 221:00, 209:00, 209:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D C07H A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| A | YOSHIDA, TAKUJI ET AL: "New synthetic route to granulatimide and its structural analogues" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN (2002), 50(6), 872-876, XP002245593 composés 22, 23, 31; page 872, colonne 1, alinéa 3 | 1, 23 |
| A | WO 99 47522 A (UNIV BRITISH COLUMBIA) 23 septembre 1999 (1999-09-23) revendications 1, 10, 15 | 1, 23 |

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

24 février 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/03/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | | Date de publication |
|---|---|------------------------|---|--------------|------------------------|
| WO 9947522 | A | 23-09-1999 | CA | 2232074 A1 | 13-09-1999 |
| | | | CA | 2245029 A1 | 13-09-1999 |
| | | | AT | 251624 T | 15-10-2003 |
| | | | AU | 758241 B2 | 20-03-2003 |
| | | | AU | 2821999 A | 11-10-1999 |
| | | | CA | 2322790 A1 | 23-09-1999 |
| | | | WO | 9947522 A1 | 23-09-1999 |
| | | | DE | 69911935 D1 | 13-11-2003 |
| | | | EP | 1070068 A1 | 24-01-2001 |
| | | | JP | 2002506868 T | 05-03-2002 |
| | | | US | 6291447 B1 | 18-09-2001 |